



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1903-1904. — N° 134

VARIATIONS
DE
L'AGGLUTINATION
DES BACILLES DE LA TUBERCULOSE

EN RAPPORT

Avec l'Origine des bacilles et des sérums

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 11 mars 1904

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

CLAUDE BERTHELON

*Licencié ès-sciences naturelles
Ancien externe des Hôpitaux*

Né à Lozanne (Rhône), le 25 mars 1877



LYON

IMPRIMERIE PAUL LEGENDRE & C^{ie}

14, rue Bellecordière, 14

1904

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET DOYEN.
HUGOUNENQ. ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PAULET, CHAUVEAU.

PROFESSEURS

Cliniques medicales.....	}	MM. LÉPINE.
Cliniques chirurgicales.....		BONDET.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	}	BARD
Clinique ophtalmologique.....		PONCET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques...	}	JABOULAY.
Clinique des maladies mentales.....		X...
Clinique des maladies des enfants.....	}	GAYET.
Physique médicale.....		GAILLETON.
Chimie médicale et pharmaceutique.....	}	PIERRET.
Chimie organique et Toxicologie.....		WEILL.
Matière médicale et Botanique.....	}	MONOYER.
Parasitologie.....		HUGOUNENQ
Anatomie.....	}	CAZENEUVE
Anatomie générale et Histologie.....		BEAUVISAGE
Physiologie.....	}	LORTET.
Pathologie interne.....		TESTUT.
Pathologie externe.....	}	RENAUT.
Pathologie et Thérapeutique générales.....		MORAT.
Anatomie pathologique.....	}	TEISSIER.
Médecine opératoire.....		AUGAGNEUR.
Médecine expérimentale et comparée.....	}	MAYET.
Médecine légale.....		TRIPIER.
Hygiène.....	}	POLLOSSON (M.).
Thérapeutique.....		ARLOING.
Pharmacologie.....	}	LACASSAGNE.
		COURMONT (J.).
		SOULIER.
		FLORENCE.

PROFESSEUR ADJOINT

Physiologie, cours complémentaire..... DOYON.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des maladies des femmes.....	MM. POLLOSSON (A.), agrégé.
Maladies des voies urinaires.....	CHANDELUX, —
Maladies des oreilles, du nez et du larynx.....	LANNOIS, —
Propédeutique médicale.....	ROQUE, —
Propédeutique chirurgicale.....	ROLLET, —
Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN, —
Anatomie pathologique.....	DEVIC, —
Accouchements.....	FABRE, —
Matière médicale.....	MOREAU, —
Anatomie topographique.....	DURAND, —

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
ROUX.	VALLAS.	NOVÉ-JOSSERAND.	CHATIN.
COLLET.	SIRAUD.	BERARD.	VILLARD.
BOYER.	DURAND.	SAMBUC.	TIXIER.
BARRAL.	PIC.	BORDIER.	FABRE.
MOREAU.	PAVIOT.	COURMONT (P.).	REGAUD.
			CAUSSE, ch...

M. Ceccaldi, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. ARLOING, Président ; MM. TEISSIER, Assesseur ;
MM. PAVIOT et COURMONT (P.), Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MON FRÈRE

A MA GRAND'MÈRE

A M. LE PROFESSEUR TEISSIER

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR ARLOING

Nous sommes heureux, au moment de quitter cette Université, d'apporter ici à tous nos maîtres l'hommage de nos sentiments de gratitude les plus sincères.

C'est à M. le Professeur Teissier qu'iront d'abord s'adresser nos remerciements. C'est dans son service que nous avons appris les premiers éléments de clinique médicale ; depuis il nous a suivi, pour ainsi dire, pas à pas, dans le courant de nos études.

A tous ces titres et à bien d'autres encore, il a droit à toute notre reconnaissance. Nous le prions ici d'accepter le faible tribut de nos hommages et et nous le prions de croire que nous n'oublierons jamais tout ce qu'il a fait pour nous.

A nos maîtres de l'Externat : M. le Professeur M. Pollosson ; M. le Professeur agrégé Gangolphe ; M. le Professeur agrégé Devic, nous adressons également nos remerciements les plus sincères.

Nous conserverons toujours le souvenir de notre regretté maître M. le Professeur Fochier.

M. le Professeur agrégé P. Courmont, qui nous a guidé dans ce travail, qui a bien voulu nous

confier les résultats de ses expériences et nous consacrer une partie de son temps, a droit à toute notre reconnaissance.

M. le Professeur Arloing nous a accueilli avec une grande bienveillance dans son laboratoire, il a bien voulu s'intéresser à notre thèse et nous communiquer les résultats d'expériences personnelles ; il nous a fait, en outre, le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse : nous l'en remercions vivement.

Que tous nos maîtres de la Faculté des Sciences : MM. les Professeurs Depéret, Gérard, R. Dubois, Kœhler, MM. les maîtres de conférences : Caulery, Sauvageau, Riche, Couvreur, reçoivent aussi nos remerciements sincères pour l'enseignement qu'ils nous ont donné.

Enfin que tous nos amis qui, pendant ces quelques années passées au milieu d'eux, nous ont témoigné de multiples marques de sympathie soient certains que nous ne les oublierons jamais.

C. B.

INTRODUCTION

Depuis 1898, époque où M. Arloing découvrit un procédé permettant d'obtenir des cultures homogènes du bacille tuberculeux, et montra la faculté que présente le bacille de telles cultures d'être agglutiné par le sérum sanguin des individus tuberculeux, en un mot, depuis la découverte, par cet auteur, du séro-diagnostic de la tuberculose, de nombreux travaux se sont fait jour sur la question.

On connaît le principe : étant donnée une culture homogène du bacille tuberculeux, si on met en contact une certaine quantité de cette culture et du sérum d'un sujet tuberculeux, ou rendu tel par injection sous-cutanée de produits tuberculeux : les bacilles, au bout d'un certain temps, se réunissent en amas immobiles qui apparaissent en suspension dans la colonne liquide : ils sont agglutinés. Le phénomène peut aller jusqu'à la clarification complète du liquide qui, primitivement, était uniformément trouble, les amas de bacilles se réunissant au fond du tube où l'on fait l'expérience.

L'agrégation des bacilles en grumeaux sous l'influence de substances spéciales développées dans le sérum sanguin par la présence du bacille ou de ses toxines, tel est, en gros, le phénomène de l'agglutination.

Nous savons qu'il existe différentes races ou, plutôt, différents types de bacilles tuberculeux. Sans vouloir, avec Rivolta, Maffuci, Straus et Gameleia, pour le bacille aviaire, avec R. Koch pour le bacille bovin, sans vouloir, disons-nous, faire de ces deux bacilles des espèces absolument différentes du bacille humain, mais en admettant simplement, avec M. le professeur Arloing, qu'il s'agit de microbes dérivés d'une même souche, mais fixés ensuite par adaptation dans la forme acquise, on peut voir qu'il existe assez de différences entre les trois bacilles : humain, aviaire et bovin, pour en faire des races différentes.

Différences assez importantes, puisqu'elles ont motivé de si longues discussions, et qu'elles ont pu faire naître dans l'esprit du savant allemand l'opinion qu'il n'y a rien de commun entre la tuberculose des bovidés et la tuberculose humaine ; opinion d'ailleurs vigoureusement combattue, en particulier à Lyon par M. Arloing. Quoi qu'il en soit de ces discussions, nous voyons qu'il existe des différences marquées entre ces trois bacilles.

Et même, parmi les bacilles humains, ne peut-on pas penser qu'il existe des variétés ?

Enfin il est toute une catégorie de bacilles dont on s'est occupé beaucoup ces dernières années et

qui, par un grand nombre de caractères, se rapprochent du bacille de Koch : nous voulons parler ici des bacilles qui forment avec lui le groupe des bacilles appelés, par MM. P. Courmout et Potet, bacilles acido-résistants. Depuis les recherches d'Erlich en 1882, on savait que le bacille de Koch, coloré par certaines méthodes résistait à la décoloration par les acides. On crut d'abord cette propriété spéciale au bacille de la tuberculose. Cependant un peu plus tard, on la retrouva chez le bacille de la lèpre, les bacilles de Lustgarten en 1884, du smegma en 1885 et du cérumen en 1886. Mais ce n'est qu'après 1896, lorsque Koch et Pétri eurent découvert, dans le beurre, des bacilles ressemblant au bacille de Koch et résistant comme lui à la décoloration par les acides, que le nombre s'en est considérablement augmenté. On en a trouvé, en effet, dans le lait, le beurre, le fromage, les végétaux, le fumier, les poussières et, chez l'homme, dans la gangrène pulmonaire, etc.

Leurs caractères principaux et leur morphologie ont été bien décrits dans la thèse de Potet. Ils ont été, en outre, étudiés, comparativement avec le bacille de Koch, au point de vue de leurs propriétés, par MM. P. Courmont et Potet. Nous citerons parmi eux les bacilles : du beurre de Rabinowitsch ; de Korn ; de Coggi ; de Tobler ; de Binot ; le *Milchbacillus* de Møeller (b. du lait) ; le *Mistbacillus* (b. du fumier) ; le *Timotheebacillus* (ou Grass I), et le b. Grass II de Møeller (b. des graminées) et enfin le b. de la gangrène pulmonaire de Rabinowitsch, qui ont été étudiés par MM. P. Courmont et Descos

(82) (1), au point de vue de l'agglutination et dont nous reparlerons plus loin au cours de notre travail.

Tous ces bacilles ont avec le bacille de la tuberculose. de nombreux points de ressemblance, même au point de vue pathogène, puisqu'on a pu, par inoculation chez l'animal, produire avec certains d'entre eux, de véritables tubercules expérimentaux, et l'on pourrait se demander s'il ne s'agit pas, là, d'espèces dérivées du bacille de Koch.

Quoi qu'il en soit, étant donnés tous ces bacilles : bacilles de la tuberculose bovine, aviaire, humaine et bacilles acido-résistants, si rapprochés les uns des autres par un grand nombre de caractères, on peut, au point de vue du sujet qui nous occupe, se poser les questions suivantes ?

1° Ces différents types de bacilles inoculés à l'animal donnent-ils au sérum un pouvoir agglutinant pour les cultures homogènes de bacilles ;

2° Si oui, ces sérums sont-ils agglutinants :

a) Seulement pour le bacille homologue, c'est-à-dire le bacille ayant servi à l'inoculation ?

b) Ou bien pour tous les bacilles tuberculeux ?

c) Ou bien pour tous les bacilles acido-résistants ?

On voit immédiatement le double intérêt attaché à la solution du problème : intérêt théorique pour l'identification ou, au contraire, la différenciation de

(1) Les chiffres entre parenthèses renvoient à l'index bibliographique.

ces différents bacilles entre eux et, d'autre part, intérêt pratique, la question du séro-diagnostic, séro-diagnostic absolument sans valeur si la troisième hypothèse se réalise, puisque la réaction s'applique, non seulement à tous les bacilles tuberculeux, mais encore à tous les bacilles acido-résistants dont la plupart ne sont pas pathogènes, du moins vis à vis de l'homme.

Dans le but de répondre à ces questions, de nombreuses expériences ont été entreprises par MM. Arloing et P. Courmont. L'idée théorique qui a conduit ces auteurs à faire ces recherches est la suivante :

Il y a des sérums d'hommes manifestement tuberculeux qui ne sont absolument pas agglutinants, même pour des cultures très bien préparées. Cela ne tiendrait-il pas à la diversité des tuberculoses et à la variété de l'infection du sujet ?

Et ce sérum non agglutinant pour la tuberculose employée, ne le serait-il pas pour d'autres échantillons, le sien en particulier ?

En d'autres termes, l'homme ou l'animal infecté avec un type de tuberculose humaine donnera-t-il un sérum agglutinant ce seul bacille, ou au contraire, tous les bacilles tuberculeux : aviaires, bovins, humains, etc... ?

On voit de suite l'importance pratique de la question :

Si la culture idéale, la plus propre, sous tous les rapports (homogénéité, âge, etc.), au séro-diagnostic, est agglutinée par tous les sérums tuberculeux : ce

bacille, à lui seul, peut servir à tout séro-diagnostic. Dans le cas contraire, étant donné un sérum à examiner à ce point de vue, il faudrait toute une série d'échantillons de cultures pour les essayer avec ce sérum et voir peut-être par quelle variété le sujet a été infecté. On se rend compte des complications énormes qu'apporterait cette éventualité à la pratique du séro-diagnostic.

Heureusement, comme nous le verrons, il n'en est rien, et le bacille, que nous appellerons le bacille A, employé à Lyon depuis le début du séro-diagnostic, est le plus agglutinable jusqu'ici, par rapport à la majorité des sérums tuberculeux.

Pour résoudre toutes les questions ci-dessus posées, des expériences ont été entreprises, à Lyon, dès le début de 1900, par MM. Arloing et P. Courmont. D'autres, comme nous l'avons dit à propos des bacilles acido-résistants, par MM. P. Courmont et A. Descos. C'est sur l'ensemble de ces expériences, dont les auteurs ont bien voulu nous confier les résultats, qu'est basée notre thèse.

Après quelques mots consacrés à l'historique de l'agglutination et à l'historique de notre sujet en particulier, nous exposerons le plan des expériences faites et la technique suivie. Puis nous étudierons successivement :

1^o L'agglutination des différents bacilles tuberculeux par les sérums (homologues et hétérologues) des sujets naturellement ou expérimentalement tuberculeux.

2° L'agglutination des bacilles tuberculeux en cultures homogènes par les sérums (homologues et hétérologues), obtenus par l'inoculation de ces cultures elles-mêmes.

3° Nous comparerons, à ce point de vue, les bacilles tuberculeux et les autres bacilles acido-résistants.

4° Enfin, nous comparerons l'agglutination des bacilles tuberculeux et celles de divers autres microbes.



CHAPITRE PREMIER

**Historique. — Exposé du plan d'expériences.
Technique.**

I

En 1898, M. le professeur Arloing obtenait, en milieu liquide, par un procédé spécial (1), des cultures homogènes du bacille de la tuberculose.

En mettant en contact des échantillons de telles cultures et le sérum d'animaux tuberculeux ou traités soit par des injections de bacilles atténués, soit par des injections de tuberculine, M. Arloing constata que les bacilles de ces cultures étaient agglutinés (2) : la séro-agglutination tuberculeuse était découverte.

Immédiatement, l'auteur songea à appliquer sa

(1) S. ARLOING. — Sur l'obtention de cultures et d'émulsions homogènes du bacille de la tuberculose humaine en milieu liquide. *C.-R. de l'Acad. des Sciences*, Paris, 9 mai 1898.

(2) S. ARLOING. — Agglutination de la tuberculose vraie. *C.-R. de l'Acad. des Sciences*, 16 mai 1898.

découverte à l'homme : le sérum des individus tuberculeux, comme celui des animaux, agglutinait-il le bacille de Koch ? Il était logique de le penser, et les expériences confirmèrent l'hypothèse (1). De même que le bacille d'Eberth est agglutiné par le sérum sanguin des typhiques, le bacille de Koch l'est par le sérum sanguin des tuberculeux. En un mot, de même qu'il existe un séro-diagnostic de la dothiéntérie, il existe un séro-diagnostic de la tuberculose.

La découverte d'un moyen de diagnostic précoce de la tuberculose, si difficile parfois à dépister dans ses premières manifestations alors qu'elle est le plus curable, était, on le conçoit, du plus haut intérêt, et l'on comprend sans peine le nombre considérable de travaux et de publications auxquels a donné naissance cette question du séro-diagnostic tuberculeux.

Poursuivant ses recherches, M. Arloing passa de l'expérimentation à la pratique et, avec M. Paul Courmont, étudia la méthode au point de vue clinique. Les résultats qu'ils ont obtenus ont été publiés dans divers mémoires (2).

(1) S. ARLOING. — Agglutination du bacille de Koch par le sérum sanguin des tuberculeux. *Congrès de Médecine interne*, Montpellier 1898.

(2) S. ARLOING et P. COURMONT. — Recherche et valeur clinique de l'agglutination du bacille de Koch. *C.-R. de l'Acad. des Sciences*, sept. 1898; *Congrès pour l'étude de la tuberculose*, Paris, 1898. — Séro-diagnostic de la tuberculose, *Congrès pour la lutte contre la tuberculose*, Berlin, mai 1899. — L'agglutination du bacille de Koch, séro-diagnostic, *Zeits. f. Tuberk., und Heilstättenwesen*, 1900, Band I, Heft, 1.

D'autres travaux ont été publiés par les deux auteurs concernant la technique de la séro-agglutination (15); des recherches sur l'obtention des cultures homogènes les plus propres à l'agglutination (1); sur les causes pouvant modifier le pouvoir agglutinant des sérums tuberculeux (2).

Depuis, M. Arloing a publié, de son côté, des recherches sur l'agglutination du bacille par le sérum des bovidés tuberculeux (12) et montré que ce procédé est comparable et même supérieur, au point de vue diagnostic, aux injections de tuberculine (15). Nous reviendrons, d'ailleurs, sur ce mémoire dans le courant de notre travail.

D'autre part, M. Paul Courmont a étudié l'agglutination du bacille de Koch par le liquide des pleurésies tuberculeuses (26), et par le liquide d'épanchements séreux de diverse nature (25). Lathèse de Feitu (28), inspirée par M. Courmont, traite du même sujet.

La question du séro-diagnostic des tuberculoses chirurgicales a été étudiée dans la thèse de Clément (30).

Enfin Descos, a étudié dans sa thèse, l'agglutination du bacille de Koch par le sérum des enfants (34).

(1) S. ARLOING et P. COURMONT. — Des causes qui modifient le pouvoir agglutinant dans le sang des sujets rendus expérimentalement tuberculeux. *Journal de Physiol. et de Pathol. générale*, janvier 1900, n° 1.

(2) S. ARLOING et P. COURMONT. — De l'obtention des cultures du bacille de Koch les plus propres à l'étude du phénomène de l'agglutination par le sérum sanguin des tuberculeux. *C.-R. de l'Acad. des Sciences*, 19 sept. 1898.

Et, dernièrement, M. P. Courmont, en collaboration avec M. Froment (42) a recherché l'agglutination chez le vieillard, montrant que, chez ce dernier, le pouvoir agglutinant existe lorsqu'il a de la tuberculose en évolution, qu'il n'existe pas si l'individu n'est pas tuberculeux, et qu'il a disparu chez ceux qui ont des lésions tuberculeuses guéries.

A côté de ces travaux de l'Ecole lyonnaise, d'autres très nombreux, se sont faits jour après les publications de MM. Arloing et Courmont. Pour l'ensemble de ces travaux nous renverrons à la table située à la fin de cet ouvrage. Nous nous bornerons ici à citer les principaux.

En France, MM. Ferré et Mongour, de Bordeaux (55) et leurs élèves Buard (19) et Rothamel (63), dans leurs thèses, étudient le séro-réaction ; leurs résultats sont comparables à ceux de MM. Arloing et Courmont. A côté de ces auteurs on peut encore citer, Mosny (56), Ravaud, à Paris, Carrière (31), à Lille, qui, tous, concluent en faveur de la méthode.

A l'étranger, Bendix (20) et Romberg (64), en Allemagne ; Fränkel (39), de Halle ; Knopf (50), à New-York ; Ficker (40), à Leipzig ; Bronstein (23), à Moscou et, dernièrement encore, Marchetti et Stefanelli (59) confirment les résultats des auteurs lyonnais.

A côté de ces auteurs il en est d'autres qui refusent au séro-diagnostic toute valeur. Parmi ceux-ci nous citerons M. Dieudonné (33) dont la statistique s'étend à sept cas seulement ; Beck et Rabi-

nowitch (21) dont le mémoire a été critiqué, d'ailleurs, par MM. Arloing et P. Courmont (1).

Koch, de son côté, refuse également au procédé une valeur diagnostique quelconque (2). Il s'est servi pour ses essais, il est vrai, d'un procédé spécial (trituration de cultures desséchées ou filtrées dans un mortier avec une solution de soude ou une solution chloro-phéniquée, etc.), procédé compliqué qui diffère beaucoup de celui indiqué par MM. Arloing et P. Courmont et les résultats ne semblent pas pouvoir être comparés.

D'autres travaux, concluant dans le même sens, ont été publiés par MM. de Nobele et Beyer de l'Université de Gand (61), puis par Ruitinga (68). Nous reviendrons ultérieurement sur ces derniers qui se rattachent plus directement au sujet que nous traitons ici.

Nous ne nous arrêterons point à démontrer la valeur clinique de la séro-agglutination tuberculeuse, il suffit, pour s'en convaincre, de jeter les yeux sur les statistiques publiées par les auteurs qui se sont occupés de la question.

Nous rappellerons que la statistique de nos maîtres, qui porte sur plus de 300 cas, donne, comme chiffres : 87,9 pour 100 de réactions positives chez

(1) S. ARLOING et P. COURMONT. — Sur la valeur de la séro-réaction pour le diagnostic précoce de la tuberculose. *Presse Médicale*, 1^{er} septembre 1900, n° 73, et *Deutsch. Med. Woch.*, novembre 1900, n° 48.

(2) R. KOCH. — *Deutsche Medicinische Woch.*, 28 novembre 1901.

les tuberculeux avérés; 34,6 pour 100 chez des malades hospitalisés, non tuberculeux d'après la clinique et, enfin, 26,8 pour des individus sains en apparence, de réactions positives. Si l'on tient compte d'une part, chez les sujets tuberculeux, des cas de tuberculoses graves qui donnent presque toujours une séro-réaction négative; si, d'autre part, on rapproche ce que l'on sait de la fréquence de la tuberculose latente chez les individus en apparence sains, des chiffres obtenus dans la seconde et la troisième catégorie de la statistique ci-dessus mentionnée, on voit que l'on est bien près de la réalité.

Il ne faut pas, d'ailleurs, vouloir faire de la séro-réaction un procédé infaillible de diagnostic de la tuberculose, du moins pour l'instant, et ce n'est pas là non plus, croyons-nous, la pensée des créateurs de la méthode. Il ne faut lui demander que ce qu'elle peut donner. Nous savons s'il est difficile, cliniquement, de dépister la tuberculose dans ses débuts, nous savons quelle importance est attachée au diagnostic précoce de cette terrible affection, puisque c'est à ce moment qu'elle est surtout curable. Or, c'est justement dans ces cas que la séro-réaction paraît manquer le moins souvent. Nous ne voulons pas dire par là que tout sujet qui a un séro-diagnostic négatif n'est pas en puissance de tuberculose, ni que, réciproquement, celui dont le séro-diagnostic est positif est certainement tuberculeux, mais ce qui est certain, c'est qu'un séro-diagnostic positif est une très forte présomption, sinon une certitude absolue, et que l'individu dont la séro-réaction tuberculeuse

est positive doit être fortement suspecté de tuberculose. Et nous sommes fermement convaincus que si, systématiquement, on faisait cet essai sur tous les malades d'un hôpital, un grand nombre de cas de tuberculose latente, passés inaperçus jusque-là, seraient découverts. Et puis c'est un procédé simple, quoique délicat et, avant tout ne présentant aucun danger.

Nous venons de résumer, dans ses grandes lignes, l'historique de la séro-agglutination tuberculeuse.

*,

Quant au sujet qui doit nous occuper plus spécialement ici, un certain nombre de travaux s'y rapportant plus ou moins directement ont déjà été publiés. La plupart des faits ayant trait à la séro-réaction tuberculeuse publiés jusqu'ici sont des cas de séro-réaction directe, c'est-à-dire, action d'un sérum humain sur une culture de tuberculose humaine. Cependant, les premiers essais tentés par M. Arloing ont été faits, comme nous l'avons dit, avec du sérum de bovidés tuberculeux, sur une culture que nous appellerons, dans la suite, Cult. A. (Arloing), qui est une culture de tuberculose humaine. Donc, déjà ici, nous avons une agglutination croisée. En outre, si l'on considère que chaque individu tuberculeux est infecté par un type de bacille qui peut différer de celui du voisin, on voit que tous les essais de séro-

agglutination faits sur une culture donnée sont des faits d'agglutination croisée.

Depuis, M. Arloing a publié un mémoire sur le séro-diagnostic de la tuberculose chez des animaux de l'espèce bovine (1) et a fait, sur le même sujet, une communication, en 1902, au Congrès de Londres sur la tuberculose, publications auxquelles nous ferons du reste un large emprunt dans le courant de cette étude.

D'autre part, parmi les expériences que nous rapportons au cours de ce travail un certain nombre ont été entreprises, dès le début de 1900, au laboratoire de pathologie expérimentale de la Faculté de Lyon, par MM. Arloing et P. Courmont.

Koch (52), dans un mémoire déjà cité à propos de l'historique de l'agglutination tuberculeuse en général, dit, sans rapporter d'expériences, ni de chiffres : « Le sérum très agglutinant d'un animal tuberculiné agglutinait le bacille de la pommelière, les bacilles de la tuberculose aviaire, pisciaire, de la couleuvre, le bacille d'Arloing et Courmont, les bacilles du beurre, ceux des graminées de Møeller et tous les autres bacilles acidophiles. Inversement, le sérum des animaux inoculés avec ces microbes pouvait agglutiner les bacilles de toute cette série, y compris le bacille de la tuberculose humaine ». D'où l'auteur conclut qu'il est impossible de différencier,

(1) S. ARLOING. — Le séro-diagnostic de la tuberculose chez les animaux de l'espèce bovine. *Journal de Médecine Vétérinaire et de Zootechnie de l'Ecole Vétérinaire de Lyon*, sept. 1900, p. 449.

par l'agglutination, ces différentes espèces de bacilles si voisines les unes des autres par beaucoup de leurs propriétés.

MM. P. Courmont et A. Descos ont montré (1) qu'il n'en est pas ainsi pour ce qui a trait aux bacilles acidophiles. Ces derniers sont très peu, ou pas, agglutinables par le sérum des animaux tuberculisés et même par leurs sérums homologues, et le sérum des animaux soumis aux inoculations avec des bacilles acidophiles, n'agglutine pas les cultures homogènes de bacilles tuberculeux. Et, si la première partie de l'affirmation de Koch est vraie, la seconde étant reconnue inexacte, la séro-agglutination tuberculeuse est un caractère de différenciation de plus entre les bacilles tuberculeux et les autres bacilles acido-résistants.

Nous venons de citer le travail de MM. P. Courmont et Descos. Dans ce mémoire les auteurs étudient l'action croisée des sérums tuberculeux et des sérums acidophiles sur les cultures homogènes de bacilles acidophiles et de bacilles tuberculeux. Nous y reviendrons ultérieurement.

MM. Rumpf et L. Guinard (69) ont étudié, au Sanatorium de Friedrichsheim, l'action du sérum des tuberculeux sur la culture homogène du bacille de M. Arloing et sur l'Emulsion de Koch.

(1) P. COURMONT et A. DESCOS. — De l'agglutination des cultures homogènes des bacilles acidophiles. *Journal de Physiol. et de Pathol. générale*, n° 6, nov. 1902, p. 1102.

Beck et Rabinowitch (22), dans le travail que nous avons déjà cité à propos de l'agglutination en général, disent que des cobayes, auxquels ils avaient injecté des cultures virulentes de bacilles de Koch, avaient un sérum qui, pour les uns, agglutine, pour les autres ne donne aucun résultat avec le bacille A. Au contraire, la réaction se produit à 1 p. 40 et même 1 p. 50 avec le sérum d'animaux auxquels on a injecté ce bacille lui-même. Donc, pour eux, l'action est spécifique pour le bacille infectant ; les bacilles sont agglutinés par les sérums homologues et le sont peu ou pas par les sérums hétérologues.

De Nobele et Beyer, dans un travail assez important fait au laboratoire de bactériologie de l'Université de Gand, étudient assez à fond la question qui nous occupe (1). Ils ont étudié l'action de sérums homologues sur les cultures homogènes de bacille A.

Pour cela, ils ont injecté à des animaux, soit des cultures vivantes de ce même bacille, soit des cultures stérilisées à 100°. Le sérum qu'ils obtiennent est très actif, il agglutine encore le bacille des cultures aux taux suivants, variables suivant les animaux : des cobayes agglutinent encore à 1 p. 100, 1 p. 200 ; des lapins à 1 p. 500, 1 p. 1000 et 1 p. 2000 ; des chiens, 1 p. 2000 et 1 p. 3000. Comme on le voit le sérum agit encore à des taux très élevés sur le bacille homologue.

(1) DE NOBELE et BEYER. — Recherches sur la valeur d l'agglutination du bacille d'Arloing-Courmont au point de vue du diagnostic précoce de la tuberculose. *Soc. de Méd de Gand*, 3 déc. 1901 .

Ces mêmes sérums agissent, d'après les auteurs, beaucoup moins bien sur d'autres cultures. Ainsi un lapin dont le sérum agit sur le bacille A à 1 p. 1000 n'agit pas à 1 p. 30 sur un bacille très virulent, disent-ils. Ce bacille a été mis en émulsion par agitation avec des perles de verre par un procédé défectueux et différent de celui de MM. Arloing et P. Courmont. Sur des bacilles à virulence atténuée ces mêmes sérums agissent beaucoup mieux.

Inversement, le sérum de lapins inoculés avec des bacilles à virulence atténuée agit également sur le bacille A., quoique généralement à des dilutions moins élevées.

En somme, pour ces auteurs, le bacille de MM. Arloing et Courmont est très agglutinable, mais par le sérum des animaux infectés avec ce bacille surtout. En outre, la virulence des bacilles a une grosse influence sur le pouvoir agglutinant qu'ils déterminent chez l'animal : les cultures de microbes à virulence atténuée sont celles qui donnent les sérums les plus agglutinants. C'est ce qu'avaient déjà dit MM. Arloing et P. Courmont (1) que les auteurs ne citent pas à ce point de vue.

La réaction, pour eux, n'a pas de valeur parce qu'elle s'applique seulement au bacille infectant.

A côté des recherches de de Nobele et Berger qui

(1) S. ARLOING et P. COURMONT. — Des causes qui modifient le développement du pouvoir agglutinant dans le sang des sujets rendus expérimentalement tuberculeux, *Journal de Physiol. et de Pathol. générale*, n° 1, janv. 1900.

sont assez complètes, nous citerons un autre mémoire qui vient de paraître dernièrement. L'auteur, Ruitinga (1), a étudié l'action directe et croisée de sérums d'animaux chez lesquels il a inoculé trois espèces de cultures de bacilles tuberculeux, sur ces cultures elles-mêmes. Ces cultures sont : la culture Arloing (culture A.), une culture fournie par le professeur Sponck, d'Utrecht, et la troisième provient du laboratoire d'anatomie pathologique d'Amsterdam où elle est entretenue par le docteur Tanja. La virulence de ces cultures est faible, pourtant toutes tuent le cobaye après injection intrapéritonéale en quatre ou six semaines. On trouve, à l'autopsie, les ganglions mésentériques et intrapéritonéaux caséifiés et de nombreux tubercules dans l'épiploon, la rate, le foie, les reins, le poumon.

Les recherches ont été faites chez le lapin. L'auteur conclut de ses expériences que le pouvoir agglutinant développé par l'injection tuberculeuse est spécifique seulement pour le bacille infectant et qu'en conséquence il est impossible de reconnaître ainsi l'infection tuberculose chez l'homme. Le bacille A développe chez l'animal un pouvoir agglutinant très élevé, mais, pour ce bacille seulement, il n'agglutine pas les deux autres. De même le sérum des animaux infectés avec le bacille d'Utrecht agglu-

(1) Dr P. RUITINGA. — Over het voorkomen eener specifieke stof in het bloedserum van tuberculeuze dieren. *Weekblad van het nederlandsch tijdschrift voor geneeskunde*, n° 2, 11 juillet 1903.

tine ce bacille et faiblement le bacille A. Quant au sérum des animaux traités avec le bacille d'Amsterdam, il n'agglutine aucun des bacilles pas même le sien.

Nous n'avons pu nous rendre compte que très imparfaitement de la méthode suivie par l'auteur, aussi ne pourrions-nous le critiquer que très difficilement.

Cependant, qu'il nous soit permis, sans préjuger de ce qui sera dit plus tard, de faire remarquer qu'une culture sur trois n'est pas agglutinée du tout, même par son propre sérum, ce qui nuit à l'idée de spécificité telle qu'elle est émise par l'auteur. D'autre part la culture d'Utrecht donne au sérum un pouvoir agglutinant qui s'exerce sur son bacille, mais également, quoique à un degré moins élevé, sur le bacille A. Or, d'après l'auteur, la culture A, qui est dérivée de la culture isolée par M. Arloing est très homogène, la culture d'Utrecht l'est également, peut-être un peu moins.

Quant à la culture d'Amsterdam on peut l'obtenir en émulsion homogène, mais il faut pour cela triturer préalablement les bacilles dans un mortier. La première est agglutinée par deux sérums, la deuxième par le sien seulement, la troisième ne l'est pas du tout : cela ne tiendrait-il pas à l'état même de ces cultures. La première, étant très homogène, est très agglutinable ; la seconde l'étant moins se laisse plus difficilement agglutiner et la troisième qui l'est beaucoup moins n'est pas agglutinable du tout ? Nous

tâcherons d'élucider cette question dans les chapitres qui vont suivre.

*
* *

Nous en avons terminé avec l'exposé des travaux ayant trait à l'agglutination comparée des bacilles tuberculeux; d'autres travaux, très nombreux, ont été fait dans le même sens, à propos d'autres microbes pathogènes. Nous allons les passer en revue rapidement, nous bornant à citer ceux qui nous ont paru les plus importants; nous renverrons, pour le détail, à notre index bibliographique. Nous y reviendrons, d'ailleurs, dans une autre partie de notre travail.

Les recherches les plus importantes se rapportent à l'agglutination du bacille d'Eberth et des différents bacille coliformes. Nous citerons à ce sujet : les travaux importants de Rodet (101) et de Rodet et Lagriffoul (106), ceux de MM. P. Courmont et Ch. Lesieur (81) de Lucien Beco (77), Henry Lee Shmith (88), Carl Sternberg (112), C. Julius Rothberger (98), Mauro Jatta (90), Sacquépée (107), L. Bancel (80), etc. Puis celles de M. Nicolas (92), sur le bacille de Loeffler; de Bruno (78), de Lubowski (89) sur le même sujet; celles de MM. Nicolas et Ch. Lesieur (95), Giani (86), sur le staphylocoque; de Meyer (91), d'Aronson (75) sur le streptocoque; de Carl Prausnitz sur le vibrion du choléra et, enfin celles de Stefanelli (109) sur le pneumocoque.

II. — PLAN ET DIVISION

Pour nous conformer au programme que nous nous sommes tracé au début de ce travail, nous allons rapporter trois ordres d'expériences. Sur différentes cultures de tuberculose : humaine, bovine ou aviaire, nous avons essayé :

1^o Des sérums expérimentaux pris chez des animaux traités pendant un certain temps par l'injection de tuberculoses déterminées.

2^o Des sérums d'animaux, soit sains soit tuberculeux.

3^o Des sérums humains, dont l'origine de la tuberculose comme type est inconnue.

III. — PRÉCAUTIONS. — CHOIX DES CULTURES

Ceci étant posé, avant d'entrer dans le détail des expériences, nous rappellerons quelles sont les précautions qui doivent être prises, soit du côté des cultures, soit du côté des sérums qui doivent servir à l'agglutination, pour éviter toutes causes d'erreur. Ces détails ont d'ailleurs été signalés par les auteurs du procédé (1).

La condition la plus essentielle, la première de

(1) S. ARLOING et P. COURMONT. — Le séro-diagnostic de la tuberculose, *Gazette des Hôpitaux*, 10 décembre 1900.

toutes, est la parfaite homogénéité de la culture. Cette homogénéité est obtenue par le procédé indiqué par M. Arloing. Les cultures faites en milieu liquide doivent être *agitées fréquemment*, c'est là le point capital, sans quoi il se forme des grumeaux qui tombent au fond du liquide et le bacille végète en même temps en voile à la surface. Certaines cultures qui paraissent, après agitation, bien homogènes, dans l'intervalle, quoique ne se clarifiant pas, laissent se former des grumeaux : ces cultures sont toujours peu agglutinables. Il importe, en outre, si l'on veut conserver les cultures en cet état de parfaite homogénéité, de faire lesensemencements successifs dans un bouillon de composition uniforme. Les ensemencements seront abondants, surtout si la culture est habituée depuis peu à végéter sous cette forme.

Si, d'autre part, on veut faire une étude comparée de l'agglutination de diverses cultures, pour que les résultats soient comparables entre eux, il faut, non seulement se servir de cultures bien homogènes, ensemencées dans le même milieu, mais encore de cultures du même âge, de même génération, à la même dilution. Il faut que les agglutinations soient faites le même jour, en même temps, par le même procédé. Car nous savons que si, comme nous venons de le dire, la faculté qu'ont les cultures d'être bien agglutinées varie selon leur homogénéité, elle varie, en outre, pour un même type de bacille, avec l'âge de la culture : les cultures jeunes sont les plus agglutinables. Le moment qui paraît le mieux convenir, c'est lorsque la culture à huit à douze jours ; après

quinze jours la culture est très dure et la clarification beaucoup plus lente et plus difficile à obtenir.

Cette facilité d'être agglutinée varie également avec la densité de la culture : toutes choses égales d'ailleurs, plus celle-ci est dense, plus elle résiste à l'action du sérum, et plus elle est diluée, plus elle est agglutinable. C'est pourquoi nous diluons toujours nos cultures avec de l'eau salée stérilisée. Nous diluons dans une certaine mesure, et d'autant plus que la culture est plus riche et naturellement plus âgée.

Toutes les considérations que nous venons d'exposer s'appliquent à toute expérience d'agglutination comparée, qu'il s'agisse de sérums expérimentaux ou de sérums humains. Dans toutes les expériences que nous allons rapporter les précautions les plus minutieuses ont été prises pour écarter, autant que faire se pouvait, toute cause d'erreur.

Cultures employées pour l'agglutinabilité.

Les cultures dont nous avons essayé l'agglutinabilité sont au nombre de six : trois sont des tuberculeuses d'origine humaine, une bovine et les deux autres sont des cultures de tuberculose aviaire.

a). *Cultures d'origine humaine.* — La première, que nous appellerons culture A. ou tuberculose A. (Arloing), a été isolée et cultivée en culture homogène par M. Arloing en 1898. Depuis, elle est entretenue et conservée de génération en génération au laboratoire de Pathologie expérimentale de la Faculté

de Médecine de Lyon. C'est cette culture homogène qui est aujourd'hui répandue dans le monde entier pour le séro-diagnostic de la tuberculose. Elle pousse très bien en bouillon peptoné glycérimé. C'est la plus homogène et, partant, la plus agglutinable de toutes.

La seconde, que nous désignerons sous le nom de culture ou de tuberculose H. (P. Courmont), provient de crachats; elle a été recueillie par le professeur Heymans, de Gand, après passage sur le cobaye et envoyée par le professeur Heymans à M. P. Courmont, qui l'a rendue homogène en un mois environ d'expériences. Elle pousse facilement sur pomme de terre en culture grasse (ce qu'on appelait autrefois le type aviaire), d'où son homogénisation facile. Elle pousse ordinairement bien en bouillon homogène depuis 1901, mais moins bien cependant que la précédente.

La troisième provient de crachats d'où elle a été isolée par Marigliano et rendue homogène par Bronstein, de Moscou; nous l'appelons culture ou tuberculose R. (Russe). Elle est entretenue, à Lyon, depuis la fin de 1902, mais moins régulièrement que les deux autres. Elle est assez mal homogène et se dépose, avec clarification du liquide, dans l'intervalle de deux agitations.

b). *Culture d'origine bovine.* — Désignée dans le courant de ce travail sous le nom de culture ou tuberculose Bov. K. (Bovine Krah), cette culture provient de Krah, de Prague; elle a été rendue homogène par M. Arloing. Elle pousse très bien, rapidement, est très homogène et s'agglutine bien.

c.) *Cultures d'origine aviaire*. — Elles sont, comme nous l'avons dit, au nombre de deux.

L'une, culture ou tubercylose Av. L. (Aviaire Laboratoire), isolée par M. Nocard, est entretenue, depuis plusieurs années, au Laboratoire de pathologie expérimentale, sur milieu solide. Elle a été homogénisée par M. P. Courmont, en juin 1903, en partant d'une culture grasse sur gélose ; elle pousse bien en bouillon glycérimé, mais est mal homogène et se clarifie facilement dès qu'on cesse un jour de l'agiter.

L'autre, culture ou tuberculose Av. H. (Aviaire Hueppe), a été envoyée d'Allemagne par M. Hueppe et homogénisée, en 1903, en même temps que la précédente. Comme cette dernière, elle est mal homogène et se clarifie facilement.

Nous reviendrons plus tard sur ces différentes cultures, sur leurs caractères microscopiques surtout.

Pour ce qui est de l'agglutination des acidophiles dont nous parlons incidemment, nous renvoyons, pour l'origine des cultures, au travail de MM. P. Courmont et Descos (1) dont nous empruntons les résultats. Quant aux cultures employées pour l'obtention des sérums, ce sont, en majeure partie, les cultures ci-dessus mentionnées ; il y en a, cependant, quelques autres ; nous renvoyons, pour ce qui les concerne, au chapitre suivant ; nous en parlerons à propos des expériences d'inoculation.

(1) P. COURMONT et A. DESCOS. — De l'agglutination des cultures homogènes de bacilles « acidophiles ». *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, n° 6, novembre 1902.

IV. — TECHNIQUE ET PRÉCAUTIONS POUR OBSERVER L'AGGLUTINATION.

La technique que nous avons suivie est celle qui a été adoptée, par MM. Arloing et P. Courmont, dans toutes leurs expériences de séro-agglutination. Nous renverrons, pour les détails, aux mémoires de ces auteurs où est décrit le procédé (1).

Les cultures dont nous nous sommes servi sont celles que nous venons d'énumérer précédemment ; lesensemencements faits en bouillon peptoné à 1 ou 2 pour 100 et glycérimé à 6 pour 100, la culture est mise à l'étuve maintenue à 38° ou 39° et les matras sont agités matin et soir.

Nous avons varié beaucoup les conditions des cultures agglutinées, pour nous rendre compte des différences que l'on peut observer dans l'agglutinabilité de ces cultures, suivant les circonstances. Tout en faisant toujours les essais qui devaient être comparés entre eux, en même temps avec des cultures du même âge ensemencées le même jour, nous avons employé tantôt des cultures âgées, tantôt des cultures jeunes ; nous avons varié également le degré de dilution de chaque culture. Nous indiquerons,

(1) S. ARLOING et P. COURMONT. — Le séro-diagnostic de la tuberculose. *Gazette des Hôpitaux*, 1^{er} décembre 1900.

S. ARLOING et P. COURMONT. — Indications pratiques pour le séro-diagnostic de la tuberculose. *Province Médicale*, 10 mai 1902.

d'ailleurs, ces détails à propos de chaque expérience.

Pour chaque séance d'agglutination nous opérons de la manière suivante : A l'aide d'une pipette stérilisée on prend une certaine quantité de la culture homogène en ayant soin de recueillir autant que possible les couches supérieures du liquide pour éviter d'avoir des grumeaux au cas où il s'en trouverait dans le fond du matras, grumeaux, qui pourraient rendre difficile l'appréciation du résultat. On vide le contenu de cette pipette dans un tube à essai ou un tube d'Esmarch stérilisés. Si on doit faire une assez grande quantité de séro-réactions, on peut mettre dans ce tube deux, trois, ou un nombre plus grand de pipettes de culture homogène, de telle sorte qu'une fois diluée, la quantité de liquide qu'on aura à sa disposition soit suffisante pour tous les essais à faire. Ceci fait, nous changeons de pipette, nous passons à la culture suivante, et ainsi de suite. Nous avons donc autant de tubes et de pipettes différentes que de cultures. Puis nous diluons le liquide avec une solution stérilisée de Na.Cl. à 7 ou 8 pour 1000 et ceci d'une quantité différente suivant la richesse de la culture. On ajoute donc 1, 2, 3, etc. . . pipettes d'eau salée, jusqu'à ce que la dilution ait atteint le degré convenable, degré que l'on apprécie à l'œil. Toutes les dilutions doivent être faites de façon à ce que tous les tubes différents, comparés entre eux, aient une teinte semblable : teinte opaline, homogène, et que, par agitation, on ait de belles ondes soyeuses.

Il ne faut pas diluer trop, sans quoi la culture se laisse trop facilement agglutiner, il ne faut pas non plus diluer trop peu, car alors la culture est trop dure, difficilement agglutinable et le résultat difficile à observer. C'est un juste milieu dans lequel il faut se tenir, une question de tâtonnement au début, mais, lorsqu'on en a quelque peu l'habitude, on y arrive très vite.

C'est la culture ainsi préparée qui va servir à l'agglutination ; nous ne faisons nos dilutions qu'au moment de nous en servir et ceci pour éviter le danger, toujours possible malgré les précautions prises (pipettes lavées à l'eau stérilisée, puis flambées soigneusement, etc.), d'une contamination qui, si elle date du moment où on se sert de la culture, n'a pas le temps d'être nuisible mais qui peut fausser singulièrement les résultats observés, si le germe étranger a eu le temps de pousser : ce qui arrive forcément lorsque l'opération a été faite la veille ou même seulement quelques heures auparavant.

Si nous avons pris de grands soins vis à vis des cultures que nous devions employer, nous n'en avons pas pris de moindres en ce qui concerne les sérums. Ceux-ci ont toujours été recueillis avec les précautions antiseptiques les plus rigoureuses. Pour les sérums humains, le sang est pris au doigt, après une piqûre à la lancette, la région ayant été au préalable soigneusement désinfectée ; le sang est recueilli dans des tubes stérilisés. Chez les animaux, notamment chez les chiens chez lesquels nous avons opéré, le sang est retiré avec toutes les précautions nécessai-

res pour éviter toute infection, par ouverture de la veine saphène ou d'une veine de l'oreille. Le sang ainsi prélevé est laissé au repos et, après coagulation, on décante le sérum; ou bien on triture le caillot, cela surtout lorsqu'on n'a qu'une faible quantité de sang à sa disposition, ou que le caillot se rétracte mal et on centrifuge; on décante ensuite la partie liquide. Comme on le voit, nous n'employons que le sérum; il faut éviter autant que possible la présence des globules rouges qui, lorsqu'ils sont tant soit peu abondants nuisent beaucoup à l'observation de l'agglutination, à l'œil.

Le sérum est employé frais ou bien conservé à la glacière où il peut, s'il a été recueilli bien aseptiquement, rester assez longtemps sans se contaminer et gardant à peu près intact son pouvoir agglutinant. Cependant, il ne faut pas trop tarder à l'employer, sans quoi ce pouvoir agglutinant diminue d'une façon assez sensible.

Toutes les précautions nécessaires prises, aussi bien du côté des sérums que du côté des cultures, celles-ci ayant été diluées de façon convenable, voici comment on fait une séance d'agglutination. On se sert, pour cela, de tubes de verre de petit calibre, de diamètre uniforme autant que possible, maintenus verticaux à l'aide de porte-tubes ad hoc. La culture sur laquelle on veut opérer est versée goutte à goutte dans ces tubes à l'aide d'une pipette effilée à son extrémité; il faut avoir soin que la portion effilée soit étirée bien régulièrement sur une certaine longueur afin que, son calibre étant uniforme, les goutte

soient bien égales comme volume, au début comme à la fin, au moment où la pipette se vide. Comme on se servira, pour le sérum, de la même pipette que pour la culture, le rapport entre les quantités de liquides employés sera facile à établir, et cela d'une façon exacte. Pour les sérums humains qui, en général agglutinent à un taux peu élevé, la réaction n'est guère cherchée qu'à $1/5$, $1/10$, $1/15$, quelquefois $1/20$, rarement au-delà ; il suffit alors de mettre dans les tubes où se fait la séro-réaction 5, 10, 15, 20 gouttes de culture et dans chacun une goutte de sérum. Mais, pour le sérum de certains animaux inoculés, le pouvoir agglutinant est très fort ; à des dilutions à $1/1000$ et plus, on a encore parfois une séro-réaction positive. On ne saurait, on ne comprend, compter 1.000 gouttes de culture, le travail serait fastidieux et la capacité des tubes ne pourrait suffire ; il faut donc, dans ce cas, user d'un artifice. Pour cela, on dilue le sérum et, pour un essai d'agglutination à $1/100$, par exemple, nous nous servons de 10 gouttes de culture ; d'autre part nous faisons le mélange suivant : à 10 gouttes d'une solution stérilisée de NaCl à 7 ou 8 pour 1000 nous ajoutons 1 goutte de sérum dont on veut éprouver le pouvoir agglutinant, on agite pour bien mélanger ; une goutte de ce mélange ajoutée aux 10 gouttes de culture donne une dilution au titre voulu.

Généralement, et surtout dans nos expériences d'agglutination comparée, nous cherchons toujours la limite du pouvoir agglutinant.

Une fois le mélange de la culture homogène et du

sérum fait, il ne faut jamais oublier d'agiter les tubes et de bien mélanger les deux liquides, sans quoi le sérum tombe au fond et la réaction ne se fait pas ou est très incomplète.

L'appréciation du phénomène se fait à l'œil nu et toujours par comparaison avec un *tube témoin* renfermant de la culture dans laquelle on n'a pas ajouté de sérum sanguin. Lorsqu'on examine les tubes au bout du temps nécessaire à l'agglutination, certains ne présentent qu'un trouble uniforme comme le tube témoin, la réaction est franchement *négative*, ce que nous indiquons par le signe —. Ou bien on observe en suspension dans la colonne liquide des grains extrêmement petits, à peine visibles; avec le temps cela ne change pas, il n'y a là qu'une *ébauche* d'agglutination, ce qui correspond au signe $\pm$. S'il y a un degré de plus dans l'intensité du phénomène, on observe des flocons peu volumineux, puis, un peu plus tard, un dépôt peu abondant surmonté par un liquide encore louche : l'agglutination est *incomplète*, ce que nous traduisons par le signe $\pm$. Si, enfin, la formation des flocons est plus rapide, si ceux-ci sont plus gros, le précipité plus volumineux, parfois même s'il se forme un amas qui se rétracte, comme un caillot, en tombant au fond du tube, si enfin le liquide est complètement clair, l'agglutination est franchement positive, *complète*, c'est ce qui correspond au signe +, ou $\ddagger$ (suivant la rapidité du phénomène) de notre nomenclature. Cette notation est celle, d'ailleurs, qui est indiquée par MM. Arloing et P. Courmont.

Quoique nous ayions toujours fait l'appréciation de l'agglutination et de son degré à l'œil, nous avons toujours en même temps contrôlé les résultats au microscope, surtout lorsque ces résultats paraissaient douteux et toujours en comparant les cultures agglutinées avec les cultures des tubes témoins. Ce contrôle est également nécessaire pour vérifier l'état de pureté des cultures que l'on emploie. Dans le cas d'agglutination négative, le microscope montre tous les bacilles isolés; s'il y a une ébauche d'agglutination, on voit des amas très lâches et de nombreux bacilles isolés; à un degré plus élevé, dans l'agglutination incomplète, des amas de volume moyen et peu de bacilles libres, et, enfin, dans l'agglutination franche, positive, d'énormes placards de bacilles agglutinés et on ne rencontre plus de bacilles isolés.

Le temps nécessaire pour l'observation complète du phénomène est de 4 à 6 heures; quelquefois, au bout d'une heure et même moins, tout est terminé et, lorsque le temps ci-dessus est écoulé, on est certain que la limite extrême du pouvoir agglutinant du sérum étudié est atteinte.

CHAPITRE II

Agglutination des différents bacilles tuberculeux par les sérums (homologues ou hétérologues) des sujets naturellement ou expérimentalement tuberculeux.

Nous avons groupé, dans ce chapitre, l'étude du pouvoir agglutinant du sérum des sujets tuberculeux (hommes ou animaux), que cette tuberculose soit naturelle ou expérimentale. C'est là, en effet, l'ensemble des cas qui se présentent en pratique pour un séro-diagnostic proprement dit. Nous chercherons cette agglutination non seulement sur les bacilles tuberculeux homologues, mais aussi sur les bacilles hétérologues. Nous trouverons des variations de pouvoir agglutinant : faut-il les attribuer à des variations parallèles de virulence, de nature du virus, ou à l'état ou la nature de la culture agglutinée ? Nous ne pourrions pas toujours résoudre cette question dans ce chapitre, car, chez les sujets tuberculeux, l'état des lésions, la nature du virus, etc., varient souvent en dehors de la volonté de l'observateur ou

de l'expérimentateur. C'est pour cela que nous avons séparé le chapitre III, où nous étudierons uniquement l'agglutinabilité et le pouvoir agglutinogène des seules cultures homogènes employées dans les mêmes conditions de virulence, d'animaux inoculés, etc., etc.

Dans le présent chapitre nous étudions successivement et parallèlement, l'agglutination des tuberculoses humaine, bovine, aviaire par les différents sérums tuberculeux et, par conséquent, en même temps le pouvoir agglutinogène chez l'homme ou l'animal, des différents virus tuberculeux humains, bovins, etc.

DIVISION DU CHAPITRE

I. — Agglutination des différentes cultures homogènes de tuberculose humaine.

1^o *Agglutination de la tuberculose humaine A.*

A). — Par les sérums de tuberculoses d'origine humaine :

a). Spontanées chez l'homme.

b). Expérimentales chez les animaux.

B). — Par les sérums de tuberculoses d'origine bovine :

a). Spontanées chez le bœuf.

b). Expérimentales chez le bœuf ou les autres animaux.

2^o *Agglutination de la tuberculose humaine H*
(par les mêmes sérums que la tuberculose A).

3^o *Agglutination de la tuberculose humaine R* (par les mêmes sérums que les précédentes).

II. — Agglutination de la tuberculose bovine homogène.

A). — Par les sérums de tuberculose humaine.

B). — Par les sérums d'origine bovine.

III. — Agglutination des tubercules aviaires homogènes.

I. — AGGLUTINATION DES DIFFÉRENTES CULTURES HOMOGÈNES DE TUBERCULOSE HUMAINE

Nous avons étudié l'agglutination de trois tubercules humaines homogènes : les tubercules A. (Arloing), H. (P. Courmont), R. (Russe). Nous dirons deux mots de l'agglutination de l'émulsion de Koch.

1^o *Agglutination de la tuberculose humaine homogène A (Arloing).*

C'est l'échantillon employé dès le début par M. Arloing et qui a servi pour tous les séro-diagnos-
tics faits à Lyon et presque tous ceux qui ont été faits
ailleurs, en France ou à l'étranger. C'est donc celle
qui a été de beaucoup la plus étudiée. Les autres,
H. et R., ne l'ont été qu'à Lyon et, par comparaison,
dans le but de ce travail.

L'agglutination du bacille A a été cherchée pour

les sérums de tuberculoses d'origine humaine et bovine.

A. — *Agglutination de la tuberculose par les sérums de tuberculose d'origine humaine.*

Les sérums employés peuvent provenir de l'homme (tuberculose spontanée) ou des animaux inoculés avec des tuberculoses humaines.

a) *Sérums des hommes tuberculeux.* — Il s'agit ici du séro-diagnostic proprement dit de la tuberculose humaine. Nous renvoyons, pour de ce qui est de cette question, à notre historique et aux différents travaux des auteurs que nous citons à propos de cette question du séro-diagnostic.

Nous renvoyons également aux tableaux I, II et III (voir pages 67, 69, 70), où nous étudions l'action d'un certain nombre de sérums humains sur la tuberculose A en culture homogène, comparativement avec leur action sur les tuberculoses H et bovine K.

De tous ces travaux nous retiendrons simplement ceci :

1^o Le pourcentage des séro-diagnostics positifs, pour les cas de tuberculose viscérale, est, d'après la majorité des auteurs et spécialement d'après MM. Arloing et P. Courmont, de 80 p. 100 environ.

2^o Un certain nombre de cas de tuberculose avérée n'agglutinent donc pas la tuberculose A (car la plupart des recherches ont été faites avec cette tuberculose). C'est là le point de départ de notre thèse. Comment expliquer ce dernier fait ?

Deux hypothèses peuvent être émises : *ou bien il s'agit d'une question de virulence ; ou bien d'une question de spécificité*, c'est-à-dire qu'un sérum n'agglutinerait bien que la tuberculose qui l'infecte et, s'il y a des cas où le séro-diagnostic est négatif, c'est peut-être parce que les individus considérés sont infectés par une tuberculose autre que celle servant à l'agglutination : tuberculose bovine, ou aviaire, ou autre. La question de virulence a été tranchée dans un travail de MM. Arloing et P. Courmont (1), travail dont nous rapporterons, d'ailleurs, quelques expériences, à propos de la séro-agglutination de la tuberculose A par les sérums expérimentaux d'origine humaine. Ces auteurs ont montré que la virulence de la tuberculose infectante avait une certaine influence sur l'intensité du pouvoir agglutinant du sérum infecté : les tuberculoses virulentes donnent, en général, des sérums beaucoup moins agglutinants que les tuberculoses atténuées. Nous reviendrons plus tard sur ces conclusions.

Quant à la question de spécificité du pouvoir agglutinant du sérum vis à vis de la tuberculose infectante, spécificité admise par certains auteurs, de Nobele et Beyer, Ruitinga entre autres, nous verrons qu'elle n'est pas exacte ; mais nous ne pourrions aborder ce sujet que lorsque nous aurons étudié l'agglutination des diverses tuberculoses par les sérums, soit de

(1) S. ARLOING et P. COURMONT. — Des causes qui modifient le développement du pouvoir agglutinant dans le sang des sujets rendus expérimentalement tuberculeux. *Journal de Physiol. et de Pathol. générale*, janvier 1900.

sujets tuberculeux spontanément, soit d'animaux infectés avec ces tuberculoses, et l'action croisée de tous ces sérums sur des tuberculoses différentes de celles qui ont servi à les obtenir, et également lorsque nous aurons étudié ce qui va suivre sur les tuberculoses expérimentales.

Retenons seulement, au point de vue du séro-diagnostic de la tuberculose humaine :

1^o Que ce sont, en général, les tuberculoses les plus virulentes qui n'agglutinent pas ou qui n'agglutinent que très faiblement la tuberculose A.

2^o Que, cependant, certaines tuberculoses torpides n'agglutinent pas non plus.

L'explication de ces faits viendra plus loin.

b). *Agglutination de la tuberculose humaine A par le sérum des animaux tuberculisés par des tuberculoses humaines.*

Les animaux dont on a recueilli le sérum pour les essais d'agglutination qui vont suivre ont été inoculés soit avec des produits tuberculeux humains directs (crachats, liquide d'épanchements, etc...), soit avec des cultures de tuberculose d'origine humaine, sauf les cultures homogènes dont l'étude est reportée au chapitre suivant (Voy. chapitre III).

Un certain nombre des expériences que nous allons relater ont été déjà publiées par MM. Arloing et Paul Courmont (Voy. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, n^o 1, janvier 1900).

α) *Animaux inoculés avec des cultures.* — Différents animaux : cobayes, lapins, chiens, chèvres,

bovidés ont été inoculés avec des cultures de tuberculoses d'origine humaine et de virulence différente.

Quatorze cobayes, inoculés sous la peau ou dans le péritoine avec de la tuberculose A (culture sur pomme de terre de cette tuberculose, virulence très atténuée), ont tous donné un sérum agglutinant : cinq fois à 1 : 20, quatre fois à 1 : 15, cinq fois à 1 : 10 et deux fois à 1 : 5. Chez deux d'entre eux le pouvoir agglutinant a été cherché deux fois, à quinze jours de distance, quatre mois après l'inoculation ; chez l'un il a varié de 1 : 20 à 1 : 5, chez l'autre il est resté à 1 : 10. Dans tous les autres cas l'agglutination a été recherchée le jour de l'autopsie.

Les lésions que présentaient ces animaux étaient discrètes : lésions ganglionnaires, quelquefois lésions des séreuses (pleurésie ou péritonite). La survie a été au minimum de 20 à 30 jours, au maximum de cinq mois.

Six lapins ont été inoculés sous la peau avec la même tuberculose A atténuée, cultivée sur pomme de terre. Dans tous les cas il n'y a pas eu de lésions viscérales, mais seulement des abcès caséux au point d'inoculation, dans un cas seulement un nodule péritonéal enkysté. Sur ces six cas, quatre donnèrent un sérum agglutinant la culture A : deux à 1 : 5, un à 1 : 15 et un à 1 : 80 ; ce dernier est celui qui présentait à l'autopsie un nodule péritonéal ; deux n'agglutinaient pas, ils ne présentaient qu'un abcès local.

Un autre lapin inoculé un peu plus tard, avec la même culture, agglutinait à 1 : 20.

Six chiens inoculés dans la plèvre avec la même tuberculose A (sur pomme de terre) ont donné les résultats suivants :

Chien I. — Inoculé le 16 juin 1898 ; un mois après, le pouvoir agglutinant du sérum dépasse 1 : 30, au bout de six mois il est de 1 : 200, après sept mois il tombe à 1 : 20, au bout d'un an également. Au treizième mois l'animal, sacrifié ne présente aucune lésion séreuse ni viscérale.

Chien II. — Inoculé le 18 juin 1898. Au bout d'un mois et de 3 mois le pouvoir agglutinant du sérum dépasse 1 : 30 (la limite n'a pas été cherchée) ; après 4 mois il est à 1 : 600 ; 6 mois à 1 : 150. L'autopsie, pratiquée au 7^e mois, ne montre qu'une légère adhérence pleurale.

Chien III. — Inoculé le 31 décembre 1898. Avant l'inoculation, le pouvoir agglutinant du sérum normal est de 1 : 15. Quinze jours après l'inoculation l'animal présente un épanchement pleural hémorrhagique. Le sérum et le liquide agglutinent à 1 : 300. Au trentième jour l'animal meurt de pneumonie ; à l'autopsie : pneumonie, pleurésie hémorrhagique avec fausses membranes renfermant de nombreux bacilles de Koch.

Les trois chiens suivants ont été inoculés le même jour : 28 novembre 1899.

Chien IV. — Pouvoir agglutinant normal, 1 : 5. Dix jours après l'inoculation il est à 1 : 200. A ce moment fièvre modérée, parésie du train postérieur. Au bout de vingt jours, état un peu amélioré, pas de liquide dans la plèvre, pouvoir agglutinant à 1 : 600.

Chien V. — Pouvoir agglutinant normal 1 : 10. Dix jours après l'inoculation, pleurésie hémorrhagique, fièvre modérée. Pouvoir agglutinant du sang 1 : 600, celui du liquide pleural, 1 : 300. Vingt jours après, on a pour le sérum et pour le liquide pleural une réaction encore positive à 1 : 600.

Chien VI. — Pouvoir agglutinant normal 1 : 15. Dix jours après l'inoculation : fièvre, dyspnée, un peu de liquide dans la plèvre.

Le sérum et le liquide pleural agglutinent à 1 : 200.

Vingt jours après, même état, dans la plèvre : liquide séropurulent retiré par une ponction. Le sérum agglutine à 1 : 500, le liquide pleural à 1 : 800.

Tous ces chiens, sauf un, mort de complication (pneumonie) ont bien supporté l'inoculation, tous ont guéri de leurs lésions. La culture homogène A s'est

montrée, vis-à-vis de leurs sérums, très agglutinable.

Un bouc, inoculé sous la peau avec une culture de tuberculose atténuée et pendant plusieurs mois, donna un sérum dont le pouvoir agglutinant s'éleva à 1:60.

Nous voyons, par ces expériences, qu'une tuberculose de virulence atténuée donne au sérum des animaux infectés un pouvoir agglutinant intense, en un mot est très agglutinogène.

Les expériences suivantes ont été faites en même temps, et comparativement aux précédentes, avec le sérum d'animaux inoculés avec une tuberculose d'origine humaine très virulente cultivée sur pomme de terre (tuberculose M.). La séro-réaction a été faite sur la culture A, comme dans les expériences précédentes.

Douze cobayes ont été inoculés soit par voie intra-péritonéale, soit, le plus souvent, par voie sous-cutanée. Huit morts en un ou deux mois, avec de la tuberculose généralisée, ont donné un sérum inactif, même à 1:5. L'un, mort en 14 jours avec des lésions ganglionnaires et spléniques, un autre mort en trois mois avec lésions généralisées agglutinaient nettement à 1:5, faiblement à 1:10.

Les résultats sont faibles par rapport à ceux de l'expérience correspondante avec inoculation de cultures atténuées où presque tous les sérums agglutinaient au moins à 1/10.

Chez sept lapins inoculés sous la peau avec la même tuberculose M., le sérum agglutinait la culture A, chez deux à 1:5, chez deux autres à 1:10. Les deux premiers sont morts en un mois, l'un avec des lésions pulmonaires, l'autre avec des lésions locales; chez les deux autres l'autopsie,

faite quatre mois après l'inoculation, ne montra que des lésions pulmonaires discrètes. Trois des animaux n'agglutinaient pas du tout.

Chez les lapins inoculés avec de la culture à virulence atténuée le pouvoir agglutinant était, nous l'avons vu, dans un cas 1 : 20 et dans un autre 1 : 80.

Quatre chiens ont été inoculés dans la plèvre avec de la tuberculose M., tous sont morts en peu de temps (l'un en 15 jours, deux en 20 jours et le dernier en 35 jours) avec des lésions généralisées aux deux plèvres, au péricarde, quelquefois au péritoine et une fois au poumon. En aucun cas le sérum sanguin ni le liquide pleural n'ont donné, avec le bacille A, une séro-réaction positive à un taux supérieur à celui du sérum normal.

Chez les chiens inoculés avec la tuberculose A le pouvoir agglutinant était, nous l'avons vu, très élevé (jusqu'à 1 : 800).

Une chèvre a été inoculée avec une culture très virulente, en injections sous-cutanées, qui donna chez cet animal seulement des abcès locaux. Le sérum agglutinait à 1 : 80. Une autre chèvre, morte après quelques injections, avait un sérum agglutinant à 1 : 20.

Une troisième chèvre, inoculée avec une tuberculose d'origine humaine de virulence très atténuée (tuberculose Adén...), par M. Arloing, le 14 mai 1903, donnait le 16 mai (2 jours après) un sérum agglutinant à 1 : 15 et, le 26 mai, à 1 : 100.

Nous voyons, par ces expériences, que le sérum des chèvres devient très agglutinant, même lorsqu'on leur injecte des cultures virulentes. En effet, le bouc inoculé avec de la tuberculose A avait un sérum agglutinant à 1:60, le sang de la chèvre

inoculée avec de la tuberculose Adén. agglutinait à 1:100, mais le sérum de celle inoculée avec de la tuberculose très virulente agglutinait la même culture à 1:80. Donc il ne s'agit pas uniquement d'une question de virulence de culture dans le développement du pouvoir agglutinant. Si la nocivité est pour quelque chose, il semble également que la question de l'espèce joue son rôle. En effet, la chèvre est un animal très résistant, et l'injection d'un bacille virulent n'a donné, chez elle, que des abcès locaux, c'est pourquoi elle agglutine bien avec les tuberculoses, même virulentes, et celle chez qui l'injection a déterminé la mort n'agglutinait, elle, qu'à 1:20.

Les expériences qui suivent sont détachées, sans lien les unes avec les autres, mais elles conduisent, comme nous le verrons, aux mêmes conclusions que les précédentes.

Une vache a été inoculée sous la peau du nez avec de la tuberculose M. ; avant l'injection son sérum agglutine faiblement à 1:5 ; la tuberculine ne donne qu'une réaction thermique de 0°, 4 : donc pas de tuberculose. Après l'inoculation, formation d'une gomme tuberculeuse au point inoculé ; la gomme se ramollit, mais ne s'ulcère pas ; léger engorgement ganglionnaire. Le sérum, 40 jours après l'injection, agglutine à 1:10 et incomplètement à 1:15. La tuberculine donne une réaction de 2° 6.

Cinq mois après, nouvelle injection, sous la peau du flanc, de tuberculose M. phlegmon au siège de l'inoculation, tuméfaction des ganglions pré-cruraux. Un mois plus tard, le phlegmon s'est transformé en abcès indolore, les

ganglions ont diminué de volume. Le sérum agglutine à 1:15 et 1:20.

Cette expérience, quoique montrant que l'on développe un pouvoir agglutinant, notable par injection de culture virulente, ne contredit pas l'idée émise, qu'une culture est d'autant plus agglutinogène que sa virulence est plus faible. Si, en effet, la tuberculose spontanée est fréquente chez le bœuf, il est au contraire, très difficile de tuberculiser cet animal expérimentalement du moins; on n'arrive pas à lui faire contracter une tuberculose généralisée par une inoculation sous-cutanée, comme on le fait chez le lapin et surtout chez le cobaye, par exemple. Le bœuf est donc peu réceptif pour le virus tuberculeux; c'est ce qui explique pourquoi des cultures virulentes donnent ici une séro-réaction positive.

Le 13 février 1902, un veau (inoculé par M. Arloing) avec une culture de tuberculose A, fournit le 22 février, un sérum agglutinant la culture homogène A à 1:25; le 12 mars, le sérum agglutine à 1:40. L'animal est sacrifié, mourant, le 25 mars.

Le 4 juillet 1902, une génisse tuberculinée fournit un sérum qui agglutine la tuberculose A, à 1:20 (agglutination faite par M. Courmont).

Le même jour, une autre génisse (génisse Mal...), inoculée comme la précédente, donne un sérum agglutinant à 1:15 en 1 heure, à 1:30, en 5 heures, et faiblement à 1:50 en 6 heures.

Le 6 septembre 1902, un veau, une génisse et un mouton inoculés en août avec de la tuberculose M. (assez virulente), ont donné des sérums agglutinant respectivement: le sérum du veau, agglutination nulle, même à 1:5; le sérum de la génisse, agglutination à 1:60, très positive, (il est probable

qu'il agglutine à un taux plus élevé, car la réaction est très franche ; mais la limite n'a pas été cherchée ;) le sérum du mouton, donne une réaction positive à 1 : 60.

Un veau, inoculé en décembre 1902 avec de la tuberculose Aden... (tuberculose d'origine humaine, peu virulente, déjà citée), fournit, le 14 avril suivant un sérum n'agglutinant pas à 1 : 5.

Un autre veau inoculé de la même façon le 13 février 1903, avec de la tuberculose humaine peu virulente (tuberculose Tom...), donne, le 31 juillet, un sérum agglutinant à 1 : 60.

Un second est inoculé, le 31 juillet, avec la tuberculose du précédent (rendue plus virulente par son passage chez l'animal). Le 16 septembre son sérum donne une séro-réaction imparfaite, à 1 : 5.

Le 4 avril 1903 une génisse est inoculée avec une injection dans le sang de bacilles peu virulents (tuberculose H.). Avant l'inoculation, le pouvoir agglutinant est nul à 1 : 5, après, la séro-réaction est très positive à 1 : 10, faiblement à 1 : 15 et négative à 1 : 20.

Deux veaux sont inoculés, en mai 1903, par M. Arloing, avec la même culture que l'animal précédent. Leurs sérums, essayés le 5 juin, donnent les résultats suivants : l'un agglutine au-delà de 1 : 15, l'autre très fortement à 1 : 10 (agglutinations faites par M. P. Courmont).

Enfin deux génisses, tuberculisées, également par M. Arloing, avec des tuberculoses peu virulentes, en juillet 1903, ont, le 13 août, des sérums agglutinants l'un à 1 : 30 et faiblement à 1 : 50, l'autre à 1 : 20 et faiblement à 1 : 30.

L'examen de ces faits montre comme pour les précédents que :

1^o La tuberculose A, en culture homogène, est très bien agglutinée par la majorité des sérums des animaux infectés avec des tuberculoses d'origine humaine.

2° Ce fait n'est pas absolument général, il existe des exceptions. Ces exceptions ne sont pas dues à des variations de l'agglutination de la culture A, puisque dans les mêmes conditions et au même moment on a des résultats très positifs, avec certains sérums, faibles ou négatifs avec d'autres. Cela tient plutôt à la différence d'intensité du pouvoir agglutinogène développé dans les différents sérums, sous l'influence de la diversité des cultures. Et, si l'on envisage l'ensemble des expériences, on voit que ce pouvoir agglutinogène varie avec la virulence des cultures inoculées: si la virulence est faible, le pouvoir agglutinant du sérum sera élevé, et inversement.

Cependant ce fait n'est pas constant, et telle culture virulente qui, chez le cobaye ou le lapin, développe un pouvoir agglutinant très bas ou nul, donne, au contraire, chez la chèvre ou le bœuf, animaux plus réfractaires à son action, un pouvoir agglutinant assez intense.

Il paraît donc y avoir là, outre une question de virulence du germe, une question d'individu ou d'espèce animale, qui fait que, chez divers animaux inoculés avec une même culture virulente, certains, peu résistants, auront un sérum qui agglutinera peu ou pas une culture homogène, et d'autres, plus résistants ou réfractaires, auront un sérum qui agglutinera à des taux assez élevés. Et, parmi ces derniers même, s'il est des individus qui, pour une raison ou pour une autre, supportent moins bien l'infection, se laissent vaincre par elle, chez ceux-ci le pouvoir agglutinant tombe : témoin la chèvre citée plus haut

dont le sérum n'agglutinait qu'à 1 : 20 quand elle succombait à une injection de culture virulente, alors qu'une autre inoculée avec la même culture et qui y résistait très bien avait un sérum agglutinant à 1 : 80.

La question est donc, comme on le voit, assez complexe, nous y reviendrons d'ailleurs plus loin.

β. — *Animaux inoculés avec des produits tuberculeux humains.* — Dans les expériences suivantes nous avons essayé, sur la tuberculose homogène A, l'action de sérums d'animaux inoculés avec des produits tuberculeux divers (crachats, etc.) provenant de sujets tuberculeux humains.

Treize cobayes ont été inoculés sous la peau avec des lésions tuberculeuses de nature diverse prélevées sur l'homme. Sur ces treize animaux : sept ont succombé dans le délai de trois à cinq mois, à la suite d'une infection tuberculeuse généralisée.

Leur pouvoir agglutinant au moment de la mort était nul ; chez deux de ces derniers animaux le pouvoir agglutinant, cherché pendant la vie, était également nul ; cinq autres ont eu un sérum agglutinant : chez deux à 1 : 5 (ils sont morts de tuberculose généralisée, mais après un temps assez long), chez les trois autres à 1 : 10. De ces trois derniers : l'un, inoculé avec des fausses membranes pleurétiques, a été sacrifié au bout de deux mois : il présentait des lésions discrètes généralisées, sauf au foie. Un autre, inoculé avec du liquide pleurétique, est mort trois mois après l'inoculation : il présentait des lésions généralisées excepté au foie. Enfin, le dernier, infecté avec le liquide d'une pleurésie purulente à bacilles de Koch, et sacrifié quatre mois après, ne présentait que des lésions ganglionnaires.

Les seuls cobayes inoculés et ayant donné un

sérum agglutinant sont donc ceux où les lésions inoculées, étant de virulence relativement atténuée, n'ont déterminé qu'une tuberculose à marche lente et, dans un cas, des lésions minimales.

Trois chiens, inoculés avec des lésions humaines, ont donné les résultats suivants :

L'un d'eux, inoculé dans le péritoine avec un ganglion tuberculeux, succomba au bout de sept mois. Son sérum, au bout de quatre mois, agglutinait la culture homogène A à 1 : 30, au bout de six mois à 1 : 20 et à la mort à 1 : 10 seulement.

Un autre, inoculé avec un fragment de la rate d'un cobaye tuberculisé avec le même ganglion humain que les chiens précédent, fut sacrifié au bout de 100 jours. Il était porteur d'une pleurésie double avec de nombreuses granulations pleurales. Le pouvoir agglutinant du sang était de 1 : 20 (il n'était que de 1 : 5 avant l'inoculation).

Le troisième, infecté avec la même rate tuberculeuse que le précédent, mais dans le péritoine, mourut en deux mois avec une péritonite tuberculeuse généralisée. Son sérum normal agglutinait à 1 : 5 après l'inoculation il était à 1 : 20.

Le pouvoir agglutinant, chez ces chiens, comparé à celui que l'on a trouvé chez les chiens inoculés avec de la tuberculose humaine atténuée, qui atteint parfois 1 : 800 (Voy. page 50 d'une part, et à celui du sérum des chiens inoculés avec de la tuberculose très virulente (culture M.) qui n'agglutine pas du tout (Voy. page 52), d'autre part, semble montrer l'action de la virulence sur le pouvoir agglutinant, dans le sens que nous avons déjà indiqué. Les tuberculoses injectées sont assez virulentes, deux des animaux y ont succombé spontanément. C'est pourquoi le pouvoir agglutinant du sérum est faible.

Les trois expériences suivantes sont importantes, car les hommes porteurs de ces tuberculoses ne donnaient pas l'agglutination.

Première expérience, 21 juillet 1902.— Deux cobayes ont été inoculés avec des crachats humains (crachats Ducr...) d'une tuberculose pulmonaire prolongée, mais torpide. Ils sont morts de tuberculose généralisée. Le sérum de ces deux animaux donne avec la culture homogène A, une agglutination franche à 1 : 5, faible à 1 : 10, alors que le sérum du malade n'agglutine pas.

Deuxième expérience, 19 février 1902.— Un cobaye est inoculé avec le liquide pleurétique Cler..., l'animal meurt avec une tuberculose généralisée, avec un sérum agglutinant la tuberculose A à 1 : 10 et partiellement à 1 : 15.

Or le sérum, du malade, et la sérosité pleurale n'avaient pas agglutiné cette même tuberculose A. même à 1 : 5.

Donc le même virus qui n'avait pas déterminé chez le sujet de pouvoir agglutinant, l'a déterminé chez le cobaye. Il ne s'agissait pas d'une question de virulence, puisque l'homme et le cobaye sont morts aussi bien l'un que l'autre, avec des lésions tuberculeuses généralisées.

Troisième expérience, 29 mars 1903.— Un cobaye inoculé avec les crachats d'un phtisique adulte (Lefra...), meurt de tuberculose généralisée. Le sérum du cobaye agglutine à ce moment la tuberculose A à 1 : 10 et 1 : 15.

Or, le sérum du malade, étudié depuis 4 ans, n'a jamais été agglutinant, même à 1 : 5. Les lésions du malade sont des lésions de tuberculose pulmonaire étendue, avec cavernes, mais à marche lente et fibreuse.

Dans cette expérience, c'est donc l'homme, porteur d'une tuberculose grave mais lente, qui a eu une agglutination négative, tandis que le cobaye porteur de lésions généralisées avait un sérum très nettement agglutinant.

Ces trois expériences montrent que, pour expliquer cette absence du pouvoir agglutinant, il ne s'agit pas uniquement de virulence, la question du terrain doit avoir un rôle. Telle tuberculose agglutinera chez le cobaye et pas chez l'homme, et réciproquement.

De toutes ces expériences nous concluons : que la culture A est très bien agglutinée par tous les sérums d'origine humaine.

Que le pouvoir agglutinogène des cultures ou des lésions tuberculeuses d'origine humaine est variable. Très élevé, si la virulence de ces produits est faible, il est faible ou nul si, au contraire, cette virulence est forte.

Que certains animaux réfractaires à l'action de la tuberculose et très résistants, acquièrent, même avec ces produits virulents un sérum agglutinant fortement.

Qu'enfin la question du terrain doit également jouer un rôle dans le développement du pouvoir agglutinant.

B. — *Agglutination de la tuberculose humaine A par les sérums d'origine bovine.*

Comme pour les sérums d'origine humaine nous allons étudier l'action sur la tuberculose A :

1^o Des sérums de bovidés tuberculeux ;

2^o Des sérums d'animaux tuberculisés expérimentalement soit avec des cultures de tuberculose bovine, soit avec des lésions tuberculeuses de bovidés. Ces dernières expériences sont, d'ailleurs, peu nombreuses.

a). *Sérums de bovidés tuberculeux*. — C'est l'étude du séro-diagnostic de la tuberculose chez le bœuf. La question a été très bien étudiée par M. Arloing (1). C'est, d'ailleurs, aux mémoires de cet auteur, ainsi qu'à quelques expériences dont il a bien voulu nous confier les résultats, que nous empruntons les chiffres ci-dessous.

Tous les essais ont été faits sur la culture de tuberculose homogène A.

Dans une première série d'expériences, on a cherché l'agglutination de cette culture par le sérum d'un certain nombre de jeunes veaux, de sujets adultes sains et de sujets adultes tuberculeux. Le sérum de 30 veaux, âgés de 5 à 6 semaines, n'a pas donné une seule fois une séro-réaction positive même à 1:2. Ils se sont tous montrés exempts de tuberculose à l'inspection ; on sait, d'ailleurs, que la tuberculose spontanée est très rare chez le veau.

Sur 52 cas étudiés chez les bovidés adultes reconnus sains à l'inspection vétérinaire: 10 fois la

(1) S. ARLOING. — Séro-diagnostic de la tuberculose chez les animaux de l'espèce bovine. *Journal de Médecine vétérinaire et de Zootechnie de l'Ecole Vétérinaire de Lyon*, sept. 1900, et *Congrès de Londres*, juillet 1901.

séro-agglutination a été négative. 21 fois incomplète à 1:5, 21 fois également complète à ce taux et nulle au-delà. Jamais on a eu de résultat positif à un chiffre supérieur à 1:5.

Il n'en est pas de même chez les sujets tuberculeux. Sur 70 cas toujours on a eu une agglutination positive à 1:10 sauf dans un cas et le bœuf dont il s'agit était porteur de lésions pulmonaires avancées et très étendues. Sur ces 70 cas, 8 agglutinaient complètement à 1:20, 24 faiblement à ce taux; 16 donnaient une réaction très positive à 1:15 et 16 autres une réaction faible à ce taux.

D'autre part, dans une nouvelle statistique communiquée au Congrès de Londres (1901), M. Arloing a donné les résultats suivants:

40 veaux, reconnus sains à l'autopsie, n'agglutinaient pas même à 1:2;

50 vaches ou bœufs, également reconnus indemnes de tuberculose, n'agglutinaient pas au-delà de 1:5;

90 bœufs ou vaches, trouvés tuberculeux à l'examen, donnaient un sérum agglutinant: 48 fois à 1:10; 33 fois à 1:10 et 1:15; 8 fois à 1:10, 1:15 et 1:20. Dans un seul cas, chez un animal atteint de tuberculose étendue, la réaction était incomplète à 1:5.

Dans une autre série d'expériences faites avec le sérum de 21 bovidés adultes, soumis ensuite à l'action de la tuberculine, on obtenait les résultats suivants. Chez 11 de ces animaux, ne réagissant pas à la tuberculine, le sérum agglutinait à 1:5 et pas au-delà; chez 7 autres, donnant une élévation thermique sensible sous l'action de la tuberculine, le pouvoir agglu-

tinant du sérum était dans 2 cas, positif à 1 : 25, dans 3 cas positif à 1 : 15, et dans les 5 autres cas très positif à 1 : 10 et faiblement à 1 : 15. Dans un cas où la tuberculine ne donnait rien, le séro-diagnostic était positif à 1 : 15 : l'autopsie montra l'existence de lésions tuberculeuses.

Dans quelques autres cas nous avons eu les résultats suivants : le 4 juillet 1902 : une génisse tuberculeuse agglutine à 1 : 30, une autre fortement à 1 : 15, faiblement à 1 : 20 ; une vache très tuberculeuse agglutine à peine à 1 : 10 ; une autre, également très atteinte, agglutine à 1 : 5 et pas au delà.

Le 14 juin 1902, une vache, très tuberculeuse, a un sérum agglutinant faiblement à 1 : 5, pas du tout à 1 : 10.

Toutes ces expériences montrent ici, comme pour les sérums humains, que la culture homogène A est très agglutinable. Ici encore les affections graves, les lésions étendues donnent un résultat faible ou nul.

En outre, on voit que, chez les bœufs, qui agglutinent normalement à 1 : 5, l'infection, à moins qu'elle ne soit intense, élève le pouvoir agglutinant du sérum, au-dessus du pouvoir agglutinant normal.

b) *Sérums expérimentaux.* — Nous allons, tout d'abord, étudier l'action des sérums des animaux inoculés avec des cultures de tuberculose bovine, et ensuite celle des sérums des animaux inoculés avec des produits tuberculeux bovins.

Le 14 mai 1902, une chevrette est inoculée sous la peau avec une culture virulente, sur pomme de terre, de notre tuberculose bovine K; elle est sacrifiée le 12 février 1903, elle présente une infection généralisée, son sérum agglutine faiblement la tuberculose A : réaction positive à 1 : 5, 1 : 10 et 1 : 15 (on sait que le sérum de chèvre agglutine normalement à ce taux).

Le 21 mai 1902, un veau, inoculé avec de la tuberculose bovine K., plus virulente, fournit un sérum agglutinant à 1 : 15 et faiblement à 1 : 20.

Le 17 avril 1903, une génisse, ayant reçu 4 inoculations successives de tuberculose bovine K, peu virulente, est saignée. Son sérum agglutine à 1 : 10, 1 : 20 et faiblement à 1 : 30.

Deux cobayes, inoculés directement avec de la pomme-lière, puis sacrifiés et porteurs de lésions généralisées, ont donné, le 5 août 1903, les résultats suivants : l'un n'agglutine pas à 1 : 5, l'autre agglutine à 1 : 10 et faiblement à 1 : 25 (agglutinations faites par M. P. Courmont).

Enfin une génisse, inoculée avec des lésions naturelles d'un bœuf très tuberculeux, a fourni, le 3 mai 1903, un sérum qui agglutine à 1 : 5 et pas au-delà.

Ces expériences sont peu nombreuses, mais il en ressort que la tuberculose humaine homogène A est agglutinée par le sérum obtenu par des inoculations de tuberculose bovine, lorsque celle-ci est peu virulente, et que cette réaction est faible lorsque la tuberculose inoculée est virulente.

En outre, de ce que la tuberculose A., d'origine humaine, est agglutinée par les sérums d'animaux bovins ou les sérums d'animaux infectés par de la tuberculose bovine, il y a là un point de rapproche-

ment entre ces deux tuberculoses et il est permis de croire que toutes deux ont la même origine.

2° *Agglutination de la tuberculose humaine homogène H (P. Courmont).*

Nous avons essayé sur cette tuberculose : des sérums d'hommes tuberculeux ; d'animaux inoculés avec des produits soit humains, soit bovins ou avec des cultures solides de tuberculoses ; ou enfin d'animaux inoculés avec différentes tuberculoses homogènes. Ces dernières expériences sont relatées au chapitre III.

A. — *Agglutination par le sérum de tuberculoses humaines.*

a) *Sérums d'hommes tuberculeux.* — Ces expériences ont toujours été faites comparativement avec les deux tuberculoses A et H et, dans certains cas, par comparaison avec la tuberculose homogène bovine. Nous allons donner en divers tableaux le résumé des résultats de ces agglutinations comparées.

Mais, fait très remarquable et que nous analyserons encore mieux au chapitre suivant : l'agglutinabilité de cette tuberculose a varié, jusqu'au point de se perdre complètement. Nous avons donc à diviser son étude, en trois phases bien nettes : phase d'agglutinabilité, phase de moindre agglutinabilité et phase de non agglutinabilité. Ici, nous n'abordons cette étude que vis-à-vis des sérums humains, mais nous verrons, au chapitre III, que ces variations d'aggluti-

nabilité ont été absolument semblables, vis-à-vis des sérums expérimentaux, obtenus par l'inoculation des tuberculoses homogènes et même de la tuberculose H elle-même.

1^{re} phase (d'agglutinabilité de la culture). — Nous rappelons que cette tuberculose H, d'origine humaine (crachats inoculés au cobaye), a été isolée du cobaye, en 1901, par M. Heymans (de Gand). M. P. Courmont la rendit homogène assez rapidement, en automne 1901.

Les premières expériences d'agglutination comparée, datent du mois de février 1902, et ont été poursuivies, avec succès, jusqu'au mois d'octobre ; pendant toute cette période, la culture H s'est montrée presque aussi agglutinable que la tuberculose A. On trouvera les détails dans le tableau suivant (Tableau I).

Ils peuvent se résumer de la façon suivante :

Sur 29 cas nous avons eu comme agglutination :

Tuberculose A.....	{	24 cas positifs.
		5 cas négatifs.
Tuberculose H.....	}	23 cas positifs.
		6 cas négatifs.

On peut en déduire les conclusions suivantes :

a) Les tuberculoses A et H ont montré des propriétés sensiblement égales vis-à-vis des sérums humains, car la plupart des sérums agglutinants l'ont été pour les deux.

b) Cependant, au point de vue du taux de l'agglutination, les réactions ont été souvent plus fortes, vis

TABLEAU I (1)

Agglutination des cultures humaines A et H par les sérums humains.

N ^{os}	NOM — Sexe	DIAGNOSTIC	DATE	CULTURES AGGLUTINÉES			
				CULTURE A		CULTURE H	
				Age de la culture	Pouvoir agglutin.	Age de la culture	Pouvoir agglutin.
			1902				
1	Tixi.... H.	Liquide d'hydarthrose tuberculeuse.	17/2		+ 7		+ 7
2	Matill.... F.	Liquide de pleurésie tuberculeuse.	Id.		+ 10	3 ^e Génération.	+ 10
3	Bourd.... F.	Id.	22/7		+ 10		+ 10
4	N. Philii... H.	Pleurésie tuberculeuse.	Id.		+ 15		+ 15
5	Lapier....		4/9		+ 15		+ 15
6	Lefra.... H.	Tuberculose pulmonaire avancée.	Id.		0		0
7	Lefra.... F.	Induration du sommet droit.	Id.	Culture de 2 mois diluée 42 fois.	+ 5	9 ^e Génération. Culture de 10 j.	+ 5
8	Bail.... F.	Péritonite tuberculeuse.	Id.	Id.	+ 5	Id.	± 5
9	J. Art.... H.	Induration du sommet droit.	Id.	Id.	+ 10	Id.	+ 10
10	Erig.... H.		6/9	Culture de 2 mois diluée 50 fois.	+ 15	Id.	+ 5
11	Regar.... F.	Induration du sommet droit.	Id.	Id.	+ 15	Id.	+ 10
12	Clément.... H.		Id.	Id.	+ 15	Id.	+ 5
13	Pelet....	Induration du sommet droit.	Id.	Id.	+ 10	Id.	+ 5
14	Lion.... H.		Id.	Id.	+ 5	Id.	0
15	Arn.... F.	Anémie.	10/9	Culture de 3 jours	+ 15	Culture de 6 jours	+ 15
16	Rullan.... H.	Tuberculose pulmonaire.	Id.	Id.	+ 15	Id.	+ 10
17	M. Berth.... F.		Id.	Id.	+ 10	Id.	+ 15
18	Avign.... F.		Id.	Id.	+ 5	Id.	+ 15
19	Larch.... H.		Id.	Id.	0	Id.	0
20	Martel.... H.	Liquide pleurétique.	Id.	Id.	+ 10	Id.	0
21	Vall.... F.	Méningite tuberculeuse.	9/10	Culture de 30 jours diluée 15 fois.	+ 5	Culture de 13 j. diluée 3 fois.	± 5
22	Maréch.... H.		Id.	Id.	0	Id.	0
23	Bourd.... F.	Tuberculose pulmonaire.	Id.	Id.	+ 10	Id.	± 10
24	Versac.... F.	Id.	Id.	Id.	+ 10	Id.	± 10
25	J. Ducro.... H.	Id.	Id.	Id.	+ 10	Id.	+ 5
26	Simonn.... H.		13/10	Culture de 1 mois diluée 40 fois.	+ 10	Culture de 18 j. diluée 5 fois.	+ 15
27	Barlan.... H.	Pleurésie tuberculeuse.	Id.	Id.	0	Id.	0
28	J. Tabard.... H.		Id.	Id.	+ 10	Id.	± 10
29	Berth.... H.	Pleurésie tuberculeuse.	Id.	Id.	+ 15	Id.	+ 10

(1) Les sujets sont des malades du service de M. le P^r Bondet à l'Hôtel-Dieu. + 5 signifie résultat positif à 1:5. ± 10 signifie agglutination incomplète à 1:10.

à vis de la tuberculose A que de la tuberculose H ; par exemple, le n^o 10, qui agglutine la culture A à 1:15, n'agglutine la culture H qu'à 1:5 ; de même le n^o 12 et quelques autres.

Mais, d'autres fois, plus rares, la tuberculose H a été mieux agglutinée que la tuberculose A : les n^{os} 17, 18, 26 du tableau I en sont une preuve.

c) En tous cas, il est curieux de voir que certains sérums de tuberculeux avérés (Lefra... , Barla...) n'ont agglutiné ni l'une, ni l'autre.

2^e phase (de moindre agglutinabilité de la culture).

Après les vacances de l'été 1903, où les flacons de culture furent peut-être moins bien agités, moins bienensemencés, on constata que la tuberculose H poussait moins bien, moins homogène, avec tendance à déposer au fond du flacon. Au mois de novembre 1903, elle était devenue à peu près pas agglutinable ; la preuve en est dans le tableau II (Voir ce tableau), à propos de la comparaison des cultures A, H et Bovine K.

Nous y voyons, en résumé, que, sur 20 cas, nous avons eu avec :

Tuberculose A.....	{	14 réactions positives.
		6 » négatives.
» H	{	5 » positives.
		15 » négatives.
» Bov. K....	{	15 » positives.
		5 » négatives.

Par conséquent, à ce moment, la tuberculose H n'était presque plus agglutinable pour presque tous

TABLEAU II (1)

Agglutination des cultures humaines A, H et Bovine K par les sérums humains (24 novembre 1903)

Nos	NOMS — Salle d'hospitalisation à l'Hôtel-Dieu	DIAGNOSTIC	CULTURES AGGLUTINÉES		
			CULTURE A (âgée de 18 j. diluée 6 fois.)	Culture H (âgée de 18 j. diluée 8 fois)	Cult. Bovine K (âgée de 18 j. diluée 5 fois)
1	Jacq'n. B. Teissier.	Tuberculose pulmonaire.	+ 10	± 5	+ 10
2	Delomb. B. Teissier.	Id.	0	0	0
3	Mottet. B. Teissier.	Bronchite légère.	0	0	0
4	D. Morel. B. Teissier.	Induration du sommet droit.	± 15	0	+ 10
5	Deroudil. B. Teissier.	Tuberculose pulmonaire.	+ 15	+ 10	+ 15
6	S. Dancet. B. Teissier.	Induration du sommet droit.	+ 5	0	+ 5
7	M. Dancet. B. Teissier.	Id.	+ 5	+ 5	+ 5
8	Regar. B. Teissier.	Rétrécissement mitral. In- duration du som. droit.	+ 5	+ 5	+ 5
9	M. Sen. B. Teissier.	Tuberculose ganglion- naire et pulmonaire.	+ 10	0	+ 10
10	Benay. St-Augustin.		± 10	0	± 10
11	Goiran. St-Augustin.	Pseudo-rhumatisme. Pas de tuberculose clinique	+ 15	0	+ 15
12	H. Pouillo. St-Augustin.	Tuberculose pulmonaire.	+ 5	0	+ 5
13	Vermor. St-Augustin.	Id. Cancer de l'estomac.	+ 15	+ 10	+ 15
14	Vivie. St-Augustin.	Lymphadénie.	0	0	0
15	M. Gaco. St-Augustin.	Lupus.	+ 10	0	+ 10
16	Audun. B. Teissier.	Tuberculose pulmonaire.	+ 15	0	+ 15
17	Barla. St-Augustin.	Id.	0	0	0
18	Jeanno. St-Augustin.		0	0	+ 5
19	Laissu. St-Augustin.	Splénomégalie, fièvre.	+ 15	+ 10	+ 15
20	Rey. St-Augustin.		0	0	0

(1) Les malades sont tous du service de M. le P^r Bondet, à l'Hôtel-Dieu.

+ 5 signifie agglutination complète à 1 : 5.

± 5 » » incomplète à 1 : 5.

0 » » nulle.

les sérums et l'était beaucoup moins que pour la tuberculose bovine comparée, par hasard, à ce moment.

3^e phase (de non agglutinabilité).

Une dernière expérience, faite en février 1904 et comparativement avec toutes les autres cultures homogènes, nous a montré que la culture H était devenue complètement inagglutinable.

TABLEAU III

Agglutination des diverses cultures homogènes par les sérums humains (17 février 1904).

SÉRUMS	CULTURES					
	HUMAINES			Bovine K	Aviaire L	Aviaire Huep.
	A	H	R			
Cumacc.....	+ 10	0	0	+ 5	0	0
(Pleurésie tuberculeuse)						
Boulang.....	+ 5	0	0	+ 5	0	0
(Pleurésie tuberculeuse).						
Roz.....	± 3	0	0	± 3	0	0
(Liquide d'hydarthrose).						
Norm.....	0	0	0	0	0	0
(Ascite, cancer de l'ovaire)						
Guère.....	+ 10	0	0	+ 10	0	0
(Ascite tuberculeuse)						
Villar.....	0	0	0	0	0	0
(Sciatique — Sérosité de vésicatoire).						
Borde.....	+ 5	0	0	+ 3	0	0
(Adhérences pleurales, myocardite).						

Les résultats ont été les suivants : sur 7 cas où le pouvoir agglutinant a été cherché (Voir tableau III), nous avons eu avec :

Tuberculose humaine A { 5 cas positifs.
2 » négatifs.

Tuberc. humaine H.....	{	0 cas positif.
	{	7 » négatifs.
» R.....	{	0 » positif.
	{	7 » négatifs.
» Bovine K..	{	5 » positifs.
	{	2 » négatifs.
» Aviaire L.	{	0 » positif.
	{	7 » négatifs.
» Aviaire Huep.	{	0 » positif.
	{	7 » négatifs.

La tuberculose H n'a donc pas été agglutinée une seule fois, même à 1 : 3, alors que les tuberculoses A et Bovine K étaient agglutinées à 1 : 3, 1 : 5 et même 1 : 10 dans un ou deux cas. Nous reviendrons sur les résultats obtenus ici avec les autres tuberculoses.

b) *Sérums d'animaux inoculés avec des cultures humaines ou des produits tuberculeux humains.* — Nous n'avons que peu d'expériences de cet ordre avec la tuberculose homogène H; nous allons, malgré cela, les rapporter.

Le 24 juillet 1902 on a essayé sur la tuberculose H le sérum de deux cobayes tuberculisés avec des crachats humains (crachats D...), provenant d'une tuberculose à marche lente. Chez tous deux la séro-réaction était positive à 1 : 5. Essayés comparativement avec la tuberculose A, les deux sérums agglutinaient cette culture à 1 : 5 et faiblement à 1 : 10.

Le 30 mai 1903, deux veaux inoculés avec une culture peu virulente de bacilles H ont fourni des sérums agglutinant tous deux à 1 : 5 et faiblement à 1 : 10 (agglutinations faites par M. P. Courmont).

Enfin, le 17 février 1904, on a essayé, sur cette culture, le sérum de trois cobayes inoculés avec des liquides de pleurésies diverses, aucun n'a agglutiné même à 1 : 3.

Les expériences sont trop peu importantes pour que nous puissions en tirer une conclusion quelconque. Cependant, qu'il nous soit permis de faire remarquer que, comme précédemment, la culture H, à un moment donné (expériences de 1902 et de 1903), a été agglutinée, tandis que, dans l'expérience la dernière en date (février 1904), les résultats ont été absolument négatifs.

Nous n'avons pas eu l'occasion d'essayer, sur cette culture humaine, des sérums bovins, ni aviaires, à part les sérums expérimentaux obtenus avec des cultures homogènes et que nous retrouverons au chapitre suivant (ch. III).

3^e Agglutination de la tuberculose humaine R.

A part les agglutinations faites avec les sérums expérimentaux, obtenus par inoculation des cultures homogènes diverses, nous n'avons recherché que très peu l'agglutinabilité de la culture homogène R. Les quelques recherches qui ont été faites à ce sujet ont toujours été négatives, jamais nous n'avons vu cette culture être agglutinée, à quelque taux que ce soit.

Nous renvoyons au Chapitre I pour les détails sur l'origine de cette culture. Nous rappellerons seulement ici qu'elle est mal homogène et dépose

facilement au fond des matras. Au microscope, les bacilles sont mal isolés, groupés en petits amas ; quelques éléments seuls nagent assez vivement dans liquide.

Des sérums ou des liquides pathologiques divers ont été essayés, le 17 février 1904, sur cette culture (Voyez tableau III) et, comme nous venons de le voir à propos de la culture H, les résultats ont été complètement négatifs, même à un taux très faible : 1 : 3, alors que les cultures A et Bovine K étaient, elles, agglutinées à des taux divers

Le même jour, le sérum de quatre cobayes, inoculés avec des liquides pleurétiques provenant de quatre pleurésies différentes, n'a manifesté, vis-à-vis de cette culture R, aucun pouvoir agglutinant.

Nous verrons, dans le chapitre suivant, qu'il en a été de même pour les sérums expérimentaux.

*
* *

En résumé, nos trois cultures de tuberculoses humaines : A, H et R, ont montré une agglutinabilité très variable, si on compare ces trois cultures entre elles.

L'une : la culture A, a été très bien agglutinée, sauf quelques exceptions et quelques variations qui ont été expliquées. Elle s'est montrée très agglutinable par tous les sérums de sujets tuberculeux humains ou bovins, et les sérums d'animaux inoculés.

La seconde, la culture H, a, elle, passé par trois phases successives : une phase où elle était très

agglutinable; une seconde phase où elle l'était beaucoup moins, et une troisième où elle ne l'était pas du tout.

La troisième, la culture R, n'a jamais été agglutinée.

Nous reviendrons sur ces faits plus tard et nous tâcherons de les interpréter.

II. — AGGLUTINATION DE LA CULTURE HOMOGÈNE DE TUBERCULOSE BOVINE

Ce chapitre sera plus simple que le précédent, car nous n'avons étudié qu'un seul échantillon de tuberculose bovine que nous appelons tuberculose bovine K. (Kraahl) (Echantillon rendu homogène par M. Arloing en 1903, actuellement très homogène et très vivace).

A. — *Agglutination par les sérums de tuberculose humaine.*

a) *Avec des sérums d'hommes tuberculeux.* — Nous avons étudié surtout des sérums d'hommes tuberculeux et comparativement avec les cultures A. et H. Les résultats sont consignés dans le tableau suivant : Tableau II :

L'étude de ce tableau montre que, sur 20 cas, on a :

Tuberculose A.....	{	14 réactions positives.
	}	6 » négatives.

TABLEAU II (1)

Agglutination des cultures homogènes A, H et Bovine K par les sérums humains (24 novembre 1903)

Nos	NOMS — Salle d'hospitalisation à l'Hôtel-Dieu	DIAGNOSTIC	CULTURES AGGLUTINÉES		
			CULTURE A (âgée de 18 j. diluée 6 fois.)	Culture H (âgée de 18 j. diluée 8 fois.)	Cult. Bovine K (âgée de 18 j. diluée 5 fois.)
1	Jacom. B. Teissier.	Tuberculose pulmonaire.	+ 10	± 5	+ 10
2	Delomb. B. Teissier.	Id.	0	0	0
3	Mottet. B. Teissier.	Bronchite légère.	0	0	0
4	D. Morel. B. Teissier.	Induration du sommet droit.	± 15	0	+ 10
5	Deroudil. B. Teissier.	Tuberculose pulmonaire.	+ 15	+ 10	+ 15
6	S. Dancet. B. Teissier.	Induration du sommet droit.	+ 5	0	+ 5
7	M. Dancet. B. Teissier.	Id.	+ 5	+ 5	+ 5
8	Regar. B. Teissier.	Rétrécissement mitral. In- duration du som. droit.	+ 5	+ 5	+ 5
9	M. Sen. B. Teissier.	Tuberculose ganglion- naire et pulmonaire.	+ 10	0	+ 10
10	Benay. St-Augustin.		± 10	0	± 10
11	Goiran. St-Augustin.	Pseudo-rhumatisme. Pas de tuberculose clinique	+ 15	0	+ 15
12	H. Pouillo. St-Augustin.	Tuberculose pulmonaire.	+ 5	0	+ 5
13	Vermor. St-Augustin.	Id. Cancer de l'estomac.	+ 15	+ 10	+ 15
14	Vivie. St-Augustin.	Lymphadénie.	0	0	0
15	M. Gaco. St-Augustin.	Lupus.	+ 10	0	+ 10
16	Audun. B. Teissier.	Tuberculose pulmonaire.	+ 15	0	+ 15
17	Barla. St-Augustin.	Id.	0	0	0
18	Jeanpo. St-Augustin.		0	0	+ 5
19	Laissu. St-Augustin.	Splénomégalie, fièvre.	+ 15	+ 10	+ 15
20	Rey. St-Augustin.		0	0	0

(1) Les malades sont tous du service de M. le Dr Bondet, à l'Hôtel-Dieu.

+ 5 signifie agglutination complète à 1 : 5.

± 5 » » incomplète à 1 : 5.

0 » » nulle.

»	H.....	{	5	»	positives.
			15	»	négatives.
»	Bov. K.....	{	15	»	positives.
			5	»	négatives.

Par conséquent, la tuberculose Bovine K. a été agglutinée, par les sérums humains, exactement dans les mêmes conditions que la tuberculose A. sauf dans un seul cas, où elle l'a été un peu moins; mais, dans un autre cas, elle l'a été faiblement, alors que celle-ci ne l'était pas.

Quant à la comparaison avec la tuberculose H, il ne faut pas oublier que cette dernière était, à ce moment, à une période où elle avait perdu son agglutinabilité, agglutinabilité qu'elle avait eu, antérieurement presque aussi grande que la tuberculose A. (Voir pages 65, 66).

Dans une autre expérience (Voy. Tableau III, p. 70) en date du 17 février 1902, on voit que la tuberculose Bovine K. est agglutinée aussi fréquemment que la tuberculose A, à un taux légèrement moins élevé cependant; les tuberculoses H, R, et les aviaires ne sont, au contraire, pas agglutinées.

b) *Avec des sérums d'animaux inoculés avec des cultures ou des produits tuberculeux humains.* — Les expériences de cette catégorie faites sur la tuberculose bovine, sont les suivantes :

En 1901, une génisse, inoculée par M. Arloing, sous la peau, avec de la tuberculose humaine peu virulente, a fourni un sérum agglutinant à 1 : 10 et 1 : 15.

Une chèvre, tuberculisée par une injection, sous la peau, de

bacilles humains très virulents, qui déterminèrent une infection intense, avait un sérum n'agglutinant pas à 1 : 10.

En 1902, une génisse, inoculée avec une tuberculose d'origine humaine (tub. Adén... déjà citée), de virulence faible, avait une séro-réaction positive à 1 : 10, 1 : 15 et 1 : 20.

Le 24 avril 1903, un veau est inoculé avec une culture de tuberculose H, atténuée; quelque temps après son sérum agglutine à 1 : 5, 1 : 10 et encore, quoique faiblement, à 1 : 15.

Deux génisses, tuberculisées par M. Arloing, le 13 août 1903, ont eu un sérum qui a agglutiné la tuberculose Bovine K : l'une à 1 : 10, l'autre à 1 : 5 et 1 : 10. Les mêmes sérums avaient agglutiné la tuberculose A, le premier à 1 : 30, le second à 1 : 20 (agglutinations faites par M. P. Courmont). L'agglutinabilité de la culture bovine était donc un peu plus faible que celle de la culture humaine.

Enfin quatre cobayes, inoculés avec des liquides pleurétiques, d'origine humaine, ont eu des sérums qui ont tous donné des résultats négatifs. Il est vrai que, sur les quatre, trois n'agglutinaient pas la tuberculose A, et un, qui avait donné une séro-réaction positive sur cette culture, n'agglutinait qu'à 1 : 3.

De l'ensemble de ces expériences, il semble résulter, que la tuberculose Bovine K est bien agglutinée par les sérums humains, ou provenant d'animaux infectés avec des cultures de tuberculose humaine. Elle est, cependant, un peu moins agglutinable que la culture A, ainsi qu'on peut le voir dans les expériences qui ont été faites, comparativement, avec ces deux tuberculoses.

Ici, comme pour la tuberculose A, les sérums des animaux infectés avec des produits de virulence différente, agglutinent également d'une façon différente

et en raison inverse du pouvoir nocif du bacille infectant.

B. — *Agglutination de la tuberculose Bovine K par les sérums de tuberculose bovine*

Nous avons seulement à relater ici les quelques expériences suivantes :

Une génisse tuberculeuse avait un sérum agglutinant à 1:10 et faiblement à 1:15 ; une vache, également tuberculeuse, avait une séro-réaction positive à 1:5, faible à 1:10.

Le 20 avril 1903, un veau inoculé sous la peau avec une culture de tuberculose bovine K, peu virulente, avait un pouvoir agglutinant égal à 1:10, 1:15 et 1:20.

Le 22 avril, un veau, inoculé avec une autre culture de tuberculose bovine et mort de tuberculose généralisée, ne donnait aucune réaction à 1:5.

Le 17 avril, une génisse ayant reçu quatre inoculations successives de tuberculose bovine, adonné, à M. Arloing, les résultats suivants : séro-agglutination positive à 1:10, 1:20 et 1:30. Le même sérum a donné les mêmes chiffres, essayé sur une culture de tuberculose A ; cependant, la réaction avec cette dernière, a été beaucoup plus rapide.

Le 12 février, une chevrette, inoculée quelques mois auparavant avec une culture de tuberculose bovine K, très virulente, sur pomme de terre, a été sacrifiée très malade. Son sérum donnait, avec la tuberculose bovine K, une agglutination positive à 1:5, 1:10 et 1:15. Mêmes chiffres avec la tuberculose A homogène, quoique avec cette dernière, l'agglutination soit complète en une heure, alors qu'avec le précédent, elle ne l'a été qu'en cinq heures.

Enfin, le 5 août, de deux cobayes, tuberculisés directement avec de la pommelière, l'un n'a pas réagi à 1:5, l'autre a

agglutiné à 1:10 et faiblement à 1:15. Mêmes chiffres avec la culture A (Agglutinations faites par M. P. Courmont).



La tuberculose Bovine K est donc, comme les tuberculoses humaines, agglutinable par les sérums d'origine bovine, et aussi par les sérums d'origine humaine, et l'action des sérums semble d'autant plus active, qu'ils appartiennent à des sujets moins infectés.

Comparée aux autres tuberculoses déjà vues, elle est un peu moins agglutinable que la culture A, même par les sérums bovins, elle l'est plus que la H et plus que la R, qui ne l'est pas du tout. Ces résultats paraîtront plus nets avec les sérums expérimentaux.

III. — AGGLUTINATION DES TUBERCULOSES HOMOGÈNES D'ORIGINE AVIAIRE.

Nos deux cultures aviaires : Aviaire (Hueppe) et Aviaire L. (Laboratoire Lyon), ont été peu étudiées à ce point de vue, elles le seront plus complètement au chapitre III. Nous avons seulement essayé sur elles des sérums ou des liquides pleurétiques humains. En outre, nous avons cherché leur agglutination par le sérum de quatre cobayes inoculés avec des produits d'épanchements pleuraux.

Dans le premier cas (Voyez Tableau III, page 70), comme dans le second, les résultats ont été absolument négatifs. Il ne semble donc pas que ces deux

cultures soient agglutinables. En effet, les cultures A et Bovine K avaient été agglutinées, à différents taux, par ces mêmes liquides.

Toutefois, ces expériences sont trop peu importantes pour que nous voulions en tirer une conclusion et nous prions le lecteur de se reporter, pour pour cela, au chapitre suivant.

CHAPITRE III

Agglutinabilité et pouvoir agglutinogène des différents types de bacilles tuberculeux, inoculés à l'état de culture homogène.

Pour pouvoir comparer entre elles les différentes cultures de tuberculose, au point de vue agglutinabilité et pouvoir agglutinogène, il fallait des expériences précises où on puisse éliminer les différentes causes d'erreurs. Il fallait inoculer des virus aussi semblables que possible et ne différant que par leur origine : humaine, bovine, aviaire. Il fallait se servir des mêmes types pour l'inoculation (pouvoir agglutinogène) et l'agglutination (agglutinabilité), et voir l'effet croisé de chacun des sérums ainsi obtenus, sur chaque culture, et réciproquement. Pour cela nous avons choisi : 1^o des cultures homogènes diverses ; 2^o un même animal comme sujet : le chien.

Le choix de cet animal était commandé par ce fait, qu'il réagit aux inoculations de tuberculose homogène, en donnant un très fort pouvoir agglutinant (10 et 11) et qu'ensuite il peut fournir des quantités suffisantes de sérum.

Pour ces deux raisons le lapin et le cobaye seraient des animaux moins favorables.

CULTURES EMPLOYÉES

Nous nous sommes servi des cultures suivantes :

1^o *Tuberculosés humaines*

Tuberculose A (Arloing), type rendu homogène, en 1878, par M. Arloing, provenant de vieilles cultures humaines élevées depuis des années au laboratoire, et présentant les caractères les meilleurs, d'homogénéité et d'agglutinabilité. Actuellement, ces cultures poussent très facilement et rapidement en bouillon même non glyceriné ; les éléments sont bien isolés, mobiles. La virulence est à peu près nulle pour le cobaye en injections sous-cutanées (1898-1903).

Tuberculose H. (P. Courmont) d'origine humaine, isolée du cobaye (inoculé avec des crachats humains), en août 1901. Cultive bien à l'état homogène, en milieu liquide, quoique moins facilement que la tuberculose A ; éléments isolés et mobiles ; pas de virulence pour le cobaye, en injections sous-cutanées (juillet 1903).

Tuberculose R (Russe), d'origine humaine, envoyée à Lyon par M. Bronstein de Moscou. Isolée primitivement de crachats tuberculeux par Mari-gliano ; rendue homogène, en 1900, par Bronstein.

Cultive assez facilement, mais moins bien que les autres en milieu liquide ; culture moins homogène, déposant facilement, en grumeaux, par le repos.

Au microscope : les bacilles sont moins isolés et groupés en une multitude de tous petits amas. Pas de virulence pour le cobaye (juillet 1903).

2° Tuberculose Bovine K

Vieille culture de laboratoire, adaptée à vivre homogène, en milieu liquide, par M. Arloing, dans les premiers mois de 1903. Très vivace sur tous les milieux. Bacilles un peu plus longs et un peu plus gros que les précédents, bien isolés les uns des autres. Virulence à peu près nulle, en injections sous-cutanées, pour le cobaye (juillet 1903).

3° Tuberculosés aviaires.

Tuberculose aviaire L (Laboratoire Lyon) ; vieille culture de laboratoire, entretenue depuis longtemps sur milieu solide, avec tous les caractères macroscopiques classiques. Les essais d'homogénéisation commencent en mai 1903 ; on obtient tout de suite, en bouillon glyceriné, des cultures troubles, mais déposant facilement au repos, en quelques heures. De mai 1903 à février 1904, elles donnent un trouble de plus en plus homogène. Mais les bacilles isolés sont rares et le microscope montre surtout, de tous petits amas. Pas de virulence, même pour les oiseaux (juillet 1903).

Tuberculose aviaire (Hueppe), due à l'obligeance du professeur Hueppe; on la cultive homogène à partir de mai 1903. Mêmes caractères que la tuberculose L; elle pousse même moins homogène et dépose plus facilement encore, même actuellement, au bout de huit mois et à la 12^e génération.

Toutes ces tuberculoses présentent donc des caractères communs : cultures homogènes, mais avec des nuances dans l'isolement des bacilles et dans la facilité d'obtenir ces cultures. Pour toutes, la virulence est très atténuée; 1 cc. d'une culture d'un mois, injectée sous la peau de la cuisse d'un cobaye, ne donne, tout au plus, qu'un tout petit abcès caséeux local, sans généralisation.

Nous allons exposer, dans ce chapitre :

- 1^o Les expériences concernant tous ces bacilles.
- 2^o Les résultats obtenus pour chacun d'eux (agglutinabilité et pouvoir agglutinogène).

I. — EXPÉRIENCES

Le plan général des expériences a toujours été le même. Réunir un lot de chiens, les nourrir dans les mêmes conditions, les inoculer respectivement avec des doses sensiblement égales de ces cultures, recueillir leur sérum pour l'agglutination, une fois les injections terminées.

La première expérience d'agglutination n'a employé que les cultures A et H; la seconde, au contraire, et la troisième ont employé toutes les cultures ci-dessus.

Nous avons en plus essayé le pouvoir agglutinogène de l'Emulsion Koch (émulsion vendue à Höchst-sur-Mein).

Expérience I. — Dans cette expérience nous avons essayé l'agglutination des deux cultures homogènes A et H par les sérums de chiens inoculés avec ces cultures et avec l'Emulsion Koch.

19 juin 1902. — On choisit 3 chiens, on les saigne à la saignée pour recueillir le sérum neutre avant l'inoculation. On cherche le pouvoir agglutinant de ces sérums; on obtient les résultats suivants :

SÉRUMS	CULTURE A.	CULTURE H
Chien A.....	+ 15	+ 5
Chien H.....	+ 30	+ 15
Chien Em. Koch..	+ 20	+ 5

(Nous désignons chaque chien par la tuberculose avec laquelle il va être inoculé).

Le 30 mai, on commence les inoculations sous-cutanées. Les cultures sont homogènes en bouillon glyciné, âgées de 6 à 7 semaines; les doses varieront de 1 à 3 cc. environ.

Pour l'Emulsion Koch, on se sert d'une dilution de 0 gr. 01 de la poudre de Koch, pour 50 parties d'eau salée. Les inoculations ont été faites comme suit :

30 mai. — Chien A : 1 cc. de culture A, du 6 mars.
 Chien H : 1 cc. de culture H, du 16 mars
 (7^e génération).

6 juin. — Chien A : 1 cc 5. }
 Chien H : 2 cc 5. } des mêmes cultures.
 Chien Em. Koch : 2 cc de l'Em. Koch.

20 juin. — Chien A : 1 cc. }
 Chien H : 3 cc. } des mêmes cultures.
 Chien Em. Koch : 5 cc de l'Em. Koch.

28 juin. — Chien A : 2^{cc}.
Chien H : 2^{cc} 5. } des mêmes cultures.
Chien Em. Koch : 10 cc. de l'Em. Koch.

16 juillet. — Les chiens n'ont pas été inoculés depuis le 28 juin. Le chien A a été très malade, avec un volumineux abcès, à fin juin ; mais, l'abcès ouvert, il s'est rapidement remis.

Le chien H a maigri un peu, il présente un gros abcès au dernier point d'inoculation. Cet abcès est ouvert et on recueille, dans deux tubes d'Esmarch, du pus sanguinolent, qui donnera un sérum jaune d'or, qui sera employé plus tard pour l'agglutination.

Le chien Em. Koch n'a eu aucun malaise, aucun abcès.

On saigne les trois chiens et on décante le lendemain les sérums. Celui du chien A est très lactescent ; celui de l'abcès du chien H est jaune d'or très limpide.

En résumé, lors de cette première saignée, les chiens avaient reçu, en un mois, les doses suivantes :

Chien A : 5^{cc} 5 de culture homogène, âgée de six semaines.

Chien H : 9^{cc} — —

Chien Em. Koch : 17^{cc} de l'Em. Koch (solution à 0 gr. 1 pour 50^{cc}).

On continue à inoculer le chien Em. Koch et, du 30 juillet au 11 août, on lui inocule 0 gr. 02 de la poudre de Koch, broyée et diluée dans 5^{cc} d'eau salée.

Le 20 août les chiens sont saignés de nouveau ; le chien Em. Koch a reçu à ce moment 0 gr. 023 environ, de poudre et n'a présenté aucun abcès. Ce jour-là le sérum du chien A n'est plus lactescent.

Les agglutinations, faites avec les sérums, ont donné les résultats suivants :

TABLEAU IV

**Agglutination des cultures homogènes humaines A et H
(août 1902)**

SÉRUMS	SAIGNÉE	DOSES INOCULÉES	CULTURES	
			A	H
Chien A	Sérum neutre	0	+ 15	+ 5
	1 ^{re} saignée	5 ^{cc} 5	+ 200	+ 50
	2 ^e saignée	id.	+ 100	+ 30
Chien H	Sérum neutre	0	+ 30	+ 15
	1 ^{re} saignée	9 ^{cc}	+ 200	+ 900
	2 ^e saignée	id.	+ 200	+ 300
Chien Em. Koch...	Sérum neutre		+ 20	+ 5
	1 ^{re} saignée		+ 30	+ 10
	2 ^e saignée		+ 50	+ 30

Résultats de l'expérience. — Il ressort de l'examen du tableau ci-dessus, que :

1^o Les tuberculoses A et H, en culture homogène, se sont montrées très agglutinogènes; la culture H, plus que la A, mais elle avait été inoculée à plus forte dose : 9^{cc} au lieu de 5^{cc} 5 pour la culture A.

2^o L'agglutination a été croisée, c'est à-dire que chaque bacille a été agglutiné, dans des proportions notables, par le sérum obtenu avec l'autre.

Toutefois, le pouvoir agglutinant d'un sérum paraît plus intense pour le bacille inoculé. Dans cette expérience le sérum A agglutinait 4 fois plus environ le bacille A, que le bacille H et le sérum H agglutinait de même environ quatre fois plus la culture H, que la culture A.

3^o Quant à l'Emulsion Koch, les doses inoculées au chien Em. Koch n'ont pas été très fortes, mais elles ont suffi pour donner au sérum un certain pouvoir agglutinant pour les bacilles A et H, plus fort, d'ailleurs, sur la culture A.

L'agglutination de l'Emulsion Koch n'a pas été recherchée.

Expérience II. — Dans cette expérience, nous étudions l'agglutination des tuberculoses humaines A, H, R, Bovine K, Aviairé L et Aviaire Huep, par les sérums de 7 chiens, inoculés respectivement avec chacune de ces cultures, sauf la culture A.

Du 26 juin au 21 juillet, les sept animaux reçoivent, en injections sous la peau, des doses progressives des six cultures H, R, Bovine K, Aviaire L et Aviaire Huep, sous leur forme homogène. En outre, la culture H est inoculée, à un des animaux, sous forme d'une culture solide, sur pomme de terre. Nous désignerons chacun des chiens par le nom de la culture qui lui est inoculée.

Inoculations. — Le 26 juin, le chien H solide reçoit 1^{re} d'émulsion très trouble de culture H, sur pomme de terre (culture âgée de deux mois);

le chien H liquide, 1^{re} de culture H homogène, âgée de 7 semaines.

Le 29 juin, le chien R. reçoit 1^{re} de culture R, âgée de 7 semaines;

le chien Bovine K, 1^{re} de culture Bovine K, du même âge;

le chien Aviaire L, 1^{re}, 5 de culture Aviaire L, première génération, âgée de 5 jours;

le chien Aviaire H, 1^{re} de culture Aviaire Huep. de même génération et de même âge.

Le 4 juillet. — Le chien H. solide, 2^{cc},5 de la même culture que lors de la première inoculation ;

le chien H., liquide, également 2^{cc},5 de la même culture H. homogène que précédemment ;

le chien R., 3^{cc} de culture R, de septième génération, âgée de 2 mois ;

le chien Bovine K, 2^{cc},5 de culture bovine, âgée de 2 mois ;

le chien Aviaire L, 2^{cc} 5 de culture Aviaire L, de première génération, âgée de 10 jours ;

le chien Aviaire Huep. 3^{cc},5 de culture Aviaire Huep. de première génération, âgée de 10 jours.

Le 9 juillet. — Le chien H. solide, reçoit 4^{cc} de la même culture que la dernière fois ;

le chien H., liquide, 4^{cc} de la même culture H liquide ;

le chien R., 3^{cc} 5 d'une culture R, âgée de 2 mois et demi ;

le chien Bovine K., 3^{cc} 5 d'une culture Bovine K., âgée de 2 mois ;

le chien Aviaire L, 3^{cc} d'une culture Aviaire L, de 21 jours, 2^e génération ;

le chien Aviaire Huep. 3^{cc},5, d'une culture Aviaire Huep. de même âge et de même génération que pour le précédent.

Le 22 juillet. — Le chien H. solide, reçoit 5^{cc} de la même culture que la dernière fois ;

le chien H. liquide, 3^{cc} également de la même culture que précédemment ;

le chien R, 3^{cc} de la même culture R. que lors de la dernière injection ;

le chien Bovine K, 2^{cc},5 de culture Bovine K, âgée d'un mois ;

le chien Aviaire L, 5^{cc} de culture Aviaire L, de troisième génération, âgée de 25 jours ;

le chien Aviaire Huep., 5^{cc} de culture Aviaire Huep. de même âge que la culture Aviaire L précédente.

Le 6 août. — Le chien Aviaire L reçoit en injection 2^{cc} de culture Aviaire L, âgée de 6 semaines ;

le chien Aviaire Huep. 2^{cc} de culture Aviaire Huep. âgée d'un mois.

Le 20 août. — Le chien Aviaire L, reçoit 1^{cc} 5 de culture Aviaire L, âgée de 3 semaines ;

le chien Aviaire Huep., 1^{cc} 5 de culture Aviaire Huep, âgée aussi de trois semaines.

Le 28 août. — Le chien Aviaire L reçoit 1^{cc} 5 de culture Aviaire L, âgée d'un mois ;

le chien Aviaire Huep., également 1^{cc} 5 de culture Aviaire Huep., du même âge.

Le 12 septembre. — Le chien Aviaire L reçoit 1^{cc} 5 de culture Aviaire L, âgée de deux mois ;

le chien Aviaire Huep., 1^{cc} 5 de culture Aviaire Huep., du même âge.

Le 21 septembre. — Le chien Aviaire L reçoit encore 1^{cc} 5 de culture Aviaire L, âgée de deux mois ;

le chien Aviaire Huep., 1^{cc} 5 de culture Aviaire Huep., âgée aussi de deux mois.

La saignée des chiens, inoculés avec les tuberculoses humaine et bovine, a été faite le 31 juillet, dix jours après la dernière inoculation. Celle des chiens inoculés avec les tuberculoses aviaires, a été faite dans les premiers jours d'octobre.

Au total, ces chiens ont reçu chacun :

Chien H solide.....	10 ^{cc} 5
— H liquide	10 5
— R.....	10 5
— Bovine K.....	9 5
— Aviaire L.....	21 5
— Aviaire Huep.....	21 5

des différentes cultures.

Les doses de cultures aviaires ont été plus fortes, parce

qu'elles étaient de génération encore jeune et relativement pauvre, surtout au début des inoculations.

Tous ces chiens ont eu d'assez volumineux abcès sous-cutanés, à la suite des injections. Le pus de ces abcès renfermait des bacilles. Ces abcès étaient d'autant plus volumineux, à doses égales, que la culture était plus ancienne. Ainsi, les cultures aviaires n'ont pas donné d'abcès au début, lorsqu'elles étaient employées jeunes et en ont donné plus tard, lorsqu'elles étaient employées à l'âge de deux mois.

Les sérums de la saignée du mois de juillet, puis ceux de la saignée du mois d'octobre, ont été soigneusement conservés à la glacière, en tubes préalablement stérilisés, puis parafinés. Ils se sont très bien conservés et ont tous été employés en même temps, au mois de novembre, pour les expériences d'agglutination.

Les animaux abattus le 12 août ne présentaient aucune lésion à l'autopsie.

Les résultats de ces expériences sont consignés dans le tableau ci-dessous (Tableau V).

TABLEAU V (1)

Agglutination des cultures homogènes humaines, bovine et aviaires (Août 1903)

CULTURES	SÉRUMS					
	H		R	Bovine K	Aviaire L	Aviaire Huep
	Solide	Liquide				
A (humaine) .	100	200	800	800	200	80
H (humaine) .	100	200	800	0	200	100
R (humaine) .	0	0	0	0	0	0
Bovine K	100	100	800	800	200	50
Aviaire L	0	0	0	0	0	0
Aviaire Huep	0	0	0	0	0	0

(1) 800 signifie résultat positif à 4 : 800 ; 0 signifie : agglutination négative.
Les sérums sont désignés par le nom de la culture inoculée au chien dont ils proviennent.

L'examen de ce tableau montre :

1° Le fort pouvoir agglutinogène de toutes les cultures employées, même sous une forme solide (culture H solide) ; cependant la tuberculose Aviaire Huep. a déterminé un pouvoir agglutinant moindre.

2° Les cultures A, H et bovine K sont agglutinables aux mêmes taux, à peu près, par tous les sérums. Cependant il faut remarquer que la culture H n'est pas agglutinée par le sérum du chien Bovine K.

3° La culture humaine R et les deux Aviaires ne sont pas agglutinables.

III. — *Expérience.* — 1° Le 20 novembre 1903, un petit chien basset, vigoureux, reçoit une première injection, dans la plèvre droite, de 1 cc. de culture homogène A du 21 septembre (âgée de 2 mois).

Le 25 novembre, deuxième injection de mêmes doses de la même culture.

Le 1^{er} décembre, ponction exploratrice de la plèvre droite qui ne ramène pas de liquide, mais du sang, par piqûre d'un organe profond.

Le 3 décembre, troisième injection de 1 cc. 1/2, de la même culture.

Chaque injection est marquée d'une légère élévation thermique, qui dure deux ou trois jours. Après la troisième injection, l'animal maigrit, devient méchant. Pendant quelques jours on le croit enragé, puis il se cachectise et meurt le 25 janvier. L'autopsie ne révèle pas trace de lésions tuberculeuses, pas trace de pleurésie, pas d'adhérences pleurales. Rate petite, non infectieuse.

2° Le 17 décembre, une chienne noire, de petite taille, reçoit une première injection de 1 cc. de culture humaine homogène H, du 13 août; élévation de température les jours suivants. Le 23 décembre, deuxième inoculation de 1 cc. 5 de la même

culture. Les jours suivants, l'animal maigrit un peu, mange moins, puis il se remet complètement dans la suite et vit encore actuellement.

Les sérums de ces deux chiens ont donné respectivement sur les cultures A et H et Bovine K, les résultats suivants :

Chien A, sur.....	{ Culture	A +	900
(Sang de la ponction thoracique)	{ »	H	0
Chien A, sur.....	{ Culture	A +	1.200
(Sang d'une veine de l'oreille)	{ »	H	0
	{ »	Bovine K +	1.200
Chien H, sur.....	{ Culture	A +	150
(Sang d'une veine de l'oreille)	{ »	H	0
	{ »	Bovine K +	80

Cette expérience montre :

1^o Le fort pouvoir agglutinogène de la tuberculose A, pour des doses minimales inoculées.

2^o Le moindre pouvoir agglutinogène de la tuberculose H, du moins vis-à-vis des cultures A et Bovine K.

3^o La perte complète d'agglutinabilité de la culture H, aussi bien pour le sérum homologue H, que pour le sérum très agglutinant A.

Les essais faits en même temps sur toutes les cultures sont consignés dans le tableau suivant :

TABLEAU VI (1)

Deuxième expérience d'agglutination des cultures humaines, bovine et aviaires. (Novembre 1903)

CULTURES	SÉRUMS					
	A	H	R	Bovine K	Aviaire L	Aviaire Huep.
A (humaine).....	1200	150	300	300	200	80
H (humaine).....	0	0	0	0	0	0
R (humaine).....	0	0	0	0	0	0
Bovine K.....	1200	80	300	400	200	50
Aviaire L.....	0	0	0	0	0	0
Aviaire Huep.....	0	0	0	0	0	0

(1) Les sérums A et H sont les sérums récents de la troisième expérience, tandis que les Sérums R, Bovine K, Aviaire L, Aviaire Huep., sont des sérums provenant de la deuxième expérience.

On peut remarquer, en comparant les tableaux V et VI, que les derniers sérums ont notablement diminué comme pouvoir agglutinant (action du vieillissement, de la chaleur de l'été, etc.)

II. — RÉSULTATS

Agglutinabilité et pouvoir agglutinogène de ces cultures.

On trouvera, dans les tableaux, les résultats de chacune des expériences, respectivement pour chaque échantillon de tuberculose. On y lira facilement le pouvoir agglutinant, de chaque sérum, obtenu sur chacune des cultures. Nous voulons ici résumer tous ces résultats des diverses expériences, pour ce qui concerne le pouvoir agglutinogène et l'agglutinabilité de chaque culture.

1^o *Tuberculoses humaines.*

Tuberculose A. — De même que vis-à-vis des sérums humains, bovins, etc., étudiés dans le chapitre précédent, cette tuberculose s'est montrée la plus constamment agglutinable de toutes celles que nous avons employées jusqu'à ce jour.

Elle a été agglutinée par tous les sérums obtenus avec les autres tuberculoses homogènes.

Réciproquement, elle s'est montrée agglutinogène par inoculation sous-cutanée ou intrapleurale; les sérums A ainsi obtenus, ont agglutiné tous les échantillons de cultures homogènes, à condition, bien entendu, que celles-ci soient classiquement agglutinables.

Comparaison avec les autres tuberculoses humaines H et R. — La tuberculose A a toujours été agglutinée par les sérums A, H. et R.

Dans l'expérience I, elle a été agglutinée par le sérum H, beaucoup moins que ne l'a été cette tuberculose H, par son propre sérum, et réciproquement, la tuberculose H, a été beaucoup moins agglutinée par le sérum A, que la tuberculose A (Voir Tableau IV).

Dans l'expérience II, le sérum H a agglutiné autant la tuberculose A que la tuberculose H.

Enfin, dans l'expérience III, le sérum H, a agglutiné la tuberculose A et n'a pas agglutiné la tuberculose H elle-même.

Nous verrons que ces variations tiennent surtout

à la perte progressive de l'agglutinabilité de la tuberculose H.

Si l'on ne retient que la première expérience, où les tuberculoses A et H étaient dans un même état d'agglutinabilité, on voit qu'il y a évidemment une sorte de spécificité de la réaction agglutinante pour l'échantillon homologue : le sérum A agglutine mieux la culture A, et réciproquement.

Mais c'est la seule expérience où cette différence soit bien nette, nous verrons qu'elle n'existe à peu près pas, si on compare les tuberculoses A et Bovine K.

Comparaison des tuberculoses A. et R. — La culture A a été agglutinée par le sérum R : si la réciproque n'est pas vraie, cela tient à la non-agglutinabilité de la tuberculose R.

Comparaison des tuberculoses humaine A et Bovine K. — Ces deux tuberculoses, bien que d'origine différente, ont partout présenté un pouvoir agglutinogène et une agglutinabilité sensiblement équivalents et réciproques.

Comparaison des tuberculoses humaine A et Aviaires L et Huep. — La tuberculose A est agglutinée par les sérums Aviaires L et Huep., mais la réciproque n'est pas vraie, car les tuberculoses aviaires ne se sont pas montrées encore agglutinables.

Tuberculose H. — Les résultats avec celle-ci sont plus complexes, car elle a passé par les trois phases suivantes : agglutinabilité parfaite, agglutinabilité

moindre et agglutinabilité nulle pour n'importe quel sérum.

En 1902, dans l'Expérience I, elle est très agglutinogène et très agglutinable, en tous cas autant que la culture A.

Comme nous l'avons vu, le sérum H était beaucoup plus agglutinant pour la culture H (1 : 900) que pour la culture A (1 : 200), et réciproquement.

En août 1903, la culture H paraît moins agglutinogène, le sérum obtenu n'agglutine qu'à 1 : 100 les deux tuberculoses A et H. La spécificité du sérum, vis-à-vis de la culture inoculée, n'existe donc pas comme dans l'Expérience I, quoique les animaux inoculés l'aient été avec des doses sensiblement égales, dans les deux expériences.

A la fin de 1903, cette culture H est toujours peu agglutinogène. Le chien H de l'Expérience III n'est agglutinant qu'à 1 : 150 pour la tuberculose A, 1 : 80 pour la tuberculose Bov. K. et pas du tout pour la tuberculose H, alors que le chien A de la même expérience agglutine à 1 : 1200 les deux tuberculoses A et Bovine K.

Fait plus curieux encore, la tuberculose H a complètement perdu son agglutinabilité ; elle n'est plus agglutinée par aucun sérum, même le sérum A, très fortement agglutinant, et même par le sérum H, homologue. Nous avons vu, d'ailleurs, que, vis-à-vis des sérums d'hommes tuberculeux, la tuberculose H s'est comportée de même aux trois périodes 1902, 1903 et 1904.

D'ailleurs, cette perte progressive d'agglutina-

bilité s'est manifestée, peu à peu, vis-à-vis de certains sérums, avant de se manifester vis-à-vis de tous. C'est ainsi qu'à la fin de 1903, elle est encore agglutinable par certains sérums d'hommes tuberculeux, mais non par la plupart d'entre eux. De même, dans l'Expérience II (août 1903), elle est agglutinée au taux normal par tous les sérums expérimentaux, sauf par le sérum du chien inoculé avec la tuberculose Bovine K, qui ne l'agglutine pas, même à 1:10. Enfin, quelques mois plus tard, elle n'était plus agglutinée par aucun sérum.

Vis-à-vis des autres tuberculoses humaine R, Bovine K et Aviaires L et Huep. notre tuberculose H. s'est montrée : agglutinogène au même degré, pour les tuberculoses agglutinables A et Bovine K (Expérience II), et également agglutinable (même expérience) par les sérums H, R, Bovine K et Aviaires, aux mêmes taux que les cultures A et Bovine K, les seules agglutinables de la série.

Tuberculose R. — Celle-ci ne s'est montrée jusqu'ici agglutinable pour aucun sérum, que ce soit les sérums humains A et H ou Bovine K ou Aviaires L et Huep. par contre, elle est très agglutinogène, et son inoculation donne des sérums agglutinant, aux mêmes titres élevés, les tuberculoses A, H et Bovine K (Expérience II).

Tuberculose Bovine K. — Cet échantillon s'est montré absolument analogue à la tuberculose A, à tous les points de vue concernant l'agglutination.

Pouvoir agglutinogène très marqué : le sérum

bovin (Expérience II) agglutine à 1:1200 les cultures A et Bovine K ; il n'agglutine pas les cultures R et aviaires, car celles-ci ne sont agglutinables par aucun sérum. Mais, fait curieux, au mois d'août 1903, le même sérum n'agglutine pas du tout la tuberculose H, bien qu'à ce moment cette tuberculose soit agglutinée par tous les autres sérums (sérums H, R et aviaires), aux mêmes taux que les cultures A et Bovine. Il semble donc que, si le sérum bovin n'a, par extraordinaire, pas agglutiné la culture H, agglutinable à ce moment, c'est parce que celle-ci manifestait déjà sa moindre agglutinabilité, mais, vis-à-vis d'un seul sérum. Ce fait paradoxal serait resté inexpliqué, si nous n'avions vu ensuite l'agglutinabilité de cette culture se perdre pour tous les sérums, même pour le sérum homologue.

Au point de vue de l'agglutinabilité, la culture bovine s'est montrée agglutinable par tous les sérums (A, H, R et Aviaires) et aux mêmes taux que les autres cultures, même les plus agglutinables, telles que A, par exemple.

Tuberculoses aviaires. — Pour l'un comme pour l'autre des deux échantillons, Aviaire L et Aviaire Huep., l'agglutinabilité s'est montrée complètement absente pendant toute la période envisagée, de juin 1903 à février 1904, du moins vis-à-vis des sérums des Expériences II et III. On pourrait, à première vue, en tirer argument pour différencier les tuberculoses aviaires des tuberculoses bovines et humaines. Cet argument tombe si l'on envisage :

1^o Que certaines tuberculoses humaines, comme R et H, à certains moments, ne sont pas davantage agglutinables vis-à-vis d'aucun sérum.

2^o Que les sérums, obtenus avec les deux échantillons de tuberculose aviaire, ont été à peu près également agglutinants pour toutes les tuberculoses agglutinables : humaines A et H et bovine K.

En effet, le pouvoir agglutinogène des deux tuberculoses aviaires s'est nettement manifesté surtout pour la tuberculose Aviaire L. Le sérum Aviaire L a agglutiné à 1 : 200 les tuberculoses A, H et Bovine K (Expérience II); quant au sérum Aviaire Huep., il les a également agglutinées, mais à un taux moins élevé et un peu variable.

En résumé, les tuberculoses aviaires ne se sont pas montrées agglutinables, mais ont été agglutinogènes.

CHAPITRE IV

Résumé et discussion

Nous voulons, dans ce chapitre :

1^o Résumer toutes les données des Chapitres II et III en les synthétisant : agglutinabilité et pouvoir agglutinogène de chaque espèce de tuberculose.

2^o Discuter les explications possibles de ces faits et les conclusions pratiques.

I. — SYNTHÈSE DES DONNÉES PRÉCÉDENTES SUR LES TUBERCULOSES HOMOGÈNES HUMAINES, BOVINE ET AVIAIRES.

Nous allons faire cette synthèse en reprenant les propriétés de chacune des cultures, vis-à-vis de tous les sérums : pathologiques ou expérimentaux, homologues ou hétérologues, des différentes espèces animales.

A. — *Tuberculoses humaines.*

Toutes ces tuberculoses se sont montrées expérimentalement très agglutinogènes, surtout lorsqu'elles sont injectées à l'état de cultures homogènes.

Mais elles se sont montrées très différentes au point de vue de l'agglutinabilité.

La tuberculose R ne s'est montrée agglutinable par aucun sérum, soit humains, soit expérimental, homologue ou hétérologue. Elle n'est pas agglutinée même par le sérum homologue, des animaux inoculés avec elle.

La tuberculose A, au contraire, est agglutinable au maximum :

1° Par tous les sérums expérimentaux obtenus par inoculation des cultures homogènes, même par les sérums de tuberculose bovine et de tuberculoses aviaires.

2° Par la plupart des sérums d'hommes ou d'animaux (vaches, etc.), infectés spontanément ou expérimentalement par les tuberculoses de quelque origine qu'elles soient.

Elle semble constituer le type presque idéal de la culture agglutinable, sorte d'étalon, pour les expériences ou les séro-diagnostics pratiques.

La tuberculose H s'est successivement montrée très agglutinable (comme la tuberculose A), par tous les sérums (humains ou expérimentaux), puis complètement non agglutinable par les mêmes sérums, en passant par une phase de moindre agglutinabilité, qui se

révéla¹ tout d'abord vis-à-vis de certains sérums (sérums humains et expérimental bovine K.).

Elle a donc présenté, à certains moments, les caractères de la tuberculose A, à d'autres ceux de la tuberculose R. Elle aurait donc été apte, à certains moments, et non à d'autres, au séro-diagnostic.

Ces variations d'agglutinabilité n'ont rien qui surprenne, si on les compare à la facilité des variations de virulence, morphologie, etc., des bacilles en général.

B. — *Tuberculose bovine.*

Les propriétés de celle-ci peuvent se résumer d'un mot : elles sont de tous points semblables à celles de la tuberculose humaine A, la plus agglutinogène et la plus agglutinable par tous les sérums. Il n'y a, là, qu'un motif de plus d'identifier complètement comme nature de virus, les tuberculoses humaine et bovine.

C. — *Tuberculosés aviaires.*

Des deux échantillons étudiés, aucun n'est devenu agglutinable vis-à-vis de n'importe quel sérum expérimental, même le sérum homologue.

Mais elles se sont montrées agglutinogènes vis-à-vis des autres tuberculosés, le sérum obtenu, par leur inoculation à des chiens, ayant agglutiné tous les autres échantillons agglutinables.

II. — EXPLICATIONS. ET CONCLUSIONS PRATIQUES.

1^o Rapprochement des différentes tuberculoses. — D'après tout ce qui précède il semble bien, au point de vue de l'agglutination, comme aux autres, qu'il faille rapprocher entre elles toutes les tuberculoses qu'on a voulu séparer : humaine, bovine, aviaire.

En effet, toutes ces tuberculoses sont expérimentalement agglutinogènes, vis-à-vis les unes des autres.

Les tuberculoses humaine et bovine sont agglutinables et agglutinogènes, à peu près dans le même rapport.

Le sérum d'un homme tuberculeux agglutine aussi bien l'échantillon tuberculeux Bov. K, que l'échantillon tuberculeux A, et réciproquement pour le sérum des bovidés.

Les résultats avec les sérums expérimentaux, obtenus par inoculation des tuberculoses homogènes, sont absolument du même ordre.

Quant aux tuberculoses aviaires étudiées, elles semblent se différencier, par ce fait qu'elles ne sont pas agglutinées par les sérums humains et bovins. Mais, si l'on considère qu'elles ne sont pas davantage agglutinées par les sérums homologues (chiens inoculés avec ces cultures), il ne faut voir là qu'un défaut d'agglutinabilité général qui n'a rien de spécifique. Certaines cultures de tuberculose humaine sont, au même titre, agglutinogènes et non aggluti-

nables, même par les sérums humains. Les unes comme les autres sont des tuberculoses de même nature, simplement privées d'agglutinabilité, mais douées du pouvoir agglutinogène.

La grande question qui domine toute cette discussion est celle de l'agglutinabilité variable de chaque échantillon.

Théoriquement toute culture de tuberculose doit être agglutinogène et agglutinable, dans certaines limites, par les sérums tuberculeux. Mais, pour des raisons inconnues elles sont plus ou moins agglutinogènes et surtout agglutinables ou non.

Nous tâcherons, plus loin, de déterminer ces causes, mais elles ne résident pas dans l'origine (humaine, bovine ou aviaire) de la culture.

2^e Spécificité de la réaction agglutinante. — L'agglutination des cultures de tuberculose n'est donc pas, comme le veulent certains auteurs, rigoureusement spécifique pour un échantillon donné. Nous avons vu longuement, que chaque échantillon est ordinairement agglutiné par le sérum obtenu avec les échantillons voisins.

Cependant, de temps en temps, on voit un sérum être beaucoup plus agglutinable, pour le bacille qui a servi à l'inoculation, que pour le bacille voisin de la même espèce et réciproquement. L'Expérience I, du Chapitre III en est une preuve manifeste.

Mais on voit précisément que, dans cette expérience, il s'agit de deux tuberculoses humaines et que la différenciation apparente, mise là en évidence, est bien

plus forte pour ces deux échantillons humains, que, dans d'autres expériences, entre des échantillons humains et bovins.

La spécificité de la réaction, pour les bacilles tuberculeux, comme pour les autres bacilles, ne peut donc être envisagée :

1^o Qu'au point de vue de la quantité et non de la qualité de la réaction ;

2^o Elle dépend d'autres causes que de la provenance du bacille, de telle ou telle espèce animale.

Peut-être cette spécificité existe-t-elle plus marquée, pour d'autres bacilles et disparaît partiellement pour les bacilles tuberculeux, qu'on est obligé de cultiver et de préparer pendant longtemps, avant d'avoir des cultures propices aux expériences.

Rapports entre le pouvoir agglutinogène et l'agglutinabilité.

Certains auteurs ont voulu voir un étroit rapport entre ces deux propriétés (Nicolle entre autres) (97). Nos expériences prouvent qu'il n'en est rien. Par exemple, le bacille humain R et les bacilles aviaires ne sont pas du tout agglutinables, alors qu'ils sont peu ou beaucoup agglutinogènes.

Le bacille H a perdu progressivement son agglutinabilité, en conservant son pouvoir agglutinogène.

Conclusions pratiques pour le séro-diagnostic.

S'il y avait eu une spécificité étroite pour la réaction agglutinante des différents bacilles tuberculeux ;

si, par exemple, le bacille humain n'avait pas été agglutiné par le bacille des bovidés et réciproquement, le séro-diagnostic aurait beaucoup perdu de son importance générale. C'est ce que croit Ruitinga (68).

Mais, au contraire, tout bacille, de quelque origine qu'il soit, peut donner un sérum agglutinant, pour une culture bien agglutinable.

Par conséquent :

1^o Le séro-diagnostic est théoriquement applicable à tous les cas de tuberculose.

2^o Il semble qu'on puisse se servir, pour l'agglutination, d'un bacille tuberculeux quelconque, comme origine.

Mais, d'autre part, tout bacille tuberculeux n'étant pas agglutinable en culture homogène, il est de toute importance de se servir uniquement d'un bacille très agglutinable et, pratiquement, de l'échantillon le plus agglutinable pour la majorité des sérums.

Le bacille A semble le mieux remplir ces conditions jusqu'ici.

Ceci montre, d'autre part, que les auteurs qui ont employé, pour le séro-diagnostic, un bacille peu ou mal agglutinable, ou des cultures mal homogènes, n'ont pu arriver à de bons résultats.

CHAPITRE V

Agglutination des bacilles acido-résistants.

Dans ce chapitre nous résumerons seulement le mémoire de MM. P. Courmont et Descos (1) sur ce sujet, et nous comparerons, au point de vue de l'agglutination, les bacilles acidophiles et les différents bacilles tuberculeux.

Dans leur travail, les deux auteurs précités étudient un certain nombre de bacilles que nous avons déjà énumérés (Voir Ch. I, page 25). Ils ont obtenu avec eux des cultures homogènes, par le même procédé employé pour les cultures de bacille tuberculeux. On arrive très vite à obtenir ces cultures; mais, si on cesse quelque peu de les agiter, elles cessent très rapidement d'être homogènes et le bacille pousse en voile à la surface, en même temps qu'il forme des grumeaux au fond des vases où on le cultive.

(1) P. COURMONT et A. DESCOS. — De l'agglutination des cultures homogènes des bacilles « acidophiles ». *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, n° 6, novembre 1902.

Quant à la mobilité de tels bacilles elle est, en général, faible; cependant les bacilles de *Rabinowitsch* et de *Tobler II* et *V*, ont une mobilité parfois supérieure à celle du bacille tuberculeux A.

Les auteurs ont étudié, dans leurs expériences, l'agglutinabilité des bacilles acidophiles, soit par les sérums d'animaux soumis à des inoculations avec ces bacilles, soit avec le sérum d'animaux infectés avec des cultures de bacilles tuberculeux homogènes. Puis ils ont recherché le pouvoir agglutinogène de ces mêmes bacilles acidophiles vis-à-vis des acido-résistants eux-mêmes et, d'autre part, vis-à-vis des bacilles tuberculeux en culture homogène.

a) *Pouvoir agglutinogène.* — Pour rechercher ce pouvoir, des cultures de deux bacilles différents : le *bacille du beurre*, de Binot, et le *bacille I*, de Korn, ont été inoculées chacune à un chien par la voie sous-cutanée.

Les résultats de l'action du sérum de ces chiens, après l'inoculation, sur les cultures de bacilles acido-résistants sont les suivants (1) : Les chiffres sont très faibles : le chien *Binot* agglutine la culture homologue faiblement à 1 : 30 et n'agglutine pas les autres cultures à un taux plus élevé; une fois même il n'agglutine qu'à 1 : 10. Or, le sérum du chien, avant l'inoculation, agglutine parfois jusqu'à 1 : 30; en particulier, le chien en expérience agglutine le bacille de Binot à 1 : 20.

(1) Voir mémoire de MM. P. COURMONT et DESCOS. *Journal de Physiol. et de Pathol. générale*, nov. 1902, p. 1106.

Pour le chien *Korn I*, il semble que les inoculations aient développé, chez lui, un certain pouvoir agglutinant, mais il est aussi très faible : 1 : 30, alors qu'il agglutine à 1 : 10 avant l'inoculation.

Ces résultats, comparés à ceux obtenus en même temps, par inoculation à des chiens, de cultures de bacilles tuberculeux A et H, sur ces mêmes bacilles (agglutination à 1 : 200 et 1 : 900), montrent que le pouvoir agglutinogène des bacilles acido-résistants vis-à-vis de leurs cultures homogènes est très faible.

Les auteurs concluent que *les bacilles acidophiles sont peu ou mal agglutinables par les sérums homologues et peu agglutinogènes* pour les espèces en expérience, tout au moins.

Le sérum d'animaux inoculés avec les cultures de bacilles acido-résistants, essayé sur les cultures homogènes de bacilles tuberculeux A et H, a donné les résultats suivants :

Avec le chien *Binot* : la culture A, avant l'inoculation, est agglutinée à 1 : 20 ; après, à 1 : 30 ; la culture H à 1 : 5 avant l'inoculation, à 1 : 50 après.

Le sérum du chien *Korn I* donne : sur le bacille A, une réaction à 1 : 15 avant et après l'inoculation ; sur le bacille H, réaction faible à 1 : 15 après comme avant l'infection.

Comme on le voit, le pouvoir agglutinogène développé vis-à-vis du bacille tuberculeux est, à peu de chose près, nul.

b) *Agglutinabilité*. — Nous avons vu que les

cultures de bacilles acido-résistants sont peu agglutinés par le sérum des chiens inoculés avec elles.

En est-il de même avec le sérum des chiens infectés avec le bacille de Koch ?

Le sérum des chiens infectés par les bacilles A et H n'a jamais agglutiné les cultures homogènes d'acidophiles ou, du moins, les chiffres sont insignifiants : + 15 et + 10, alors que ces mêmes sérums agissent sur les cultures homologues respectivement à 1 : 200 et 1 : 900.

De même, des sérums humains d'individus tuberculeux n'ont jamais agglutiné ces bacilles, même à 1 : 3, sauf une seule fois.

Donc, en dépit des affirmations de Beck et Rabinowitsch, de Koch, de De Nobele et Beyer, les acidophiles sont peu agglutinables et peu agglutinogènes. Et, vis-à-vis des sérums d'individus tuberculeux spontanément ou expérimentalement, ils ne sont pas agglutinés, mais *surtout ils ne sont pas agglutinogènes. C'est là un grand point qui permet de séparer complètement ces bacilles des bacilles tuberculeux qui, tous, même lorsqu'ils ne sont pas agglutinables, sont agglutinogènes.*

CHAPITRE VI

Comparaison avec les autres bacilles.

Il faut distinguer, comme nous l'avons dit plus haut, dans le phénomène de l'agglutination et pour un même bacille : l'*agglutinabilité*, c'est-à-dire l'aptitude plus ou moins grande que présente ce bacille à se laisser agglutiner, et le *pouvoir agglutinogène*, c'est-à-dire la faculté plus ou moins développée qu'a ce bacille, en infectant un organisme, naturellement ou artificiellement, de donner au sérum du sujet contaminé la propriété d'agglutiner ce même bacille ou des bacilles de la même espèce.

I. — AGGLUTINABILITÉ

L'agglutinabilité est très variable pour les différents microbes. Certains, comme le bacille d'Eberth, le bacille coli ou les formes voisines, le vibron du choléra et les vibrions cholériformes, le bacille pyo-

cyanique, etc., sont très agglutinables. D'autres, au contraire, le sont peu ou à peu près pas : le bacille diphtérique, le bacille du charbon, de la morve et quelques autres.

Cette agglutinabilité, si variable suivant les espèces, ne l'est pas moins suivant les races et même pour un même échantillon, suivant les conditions dans lesquelles il vit. Ainsi les recherches de Rodet (102) ont montré que certaines formes de bacilles d'Eberth sont moins agglutinables, par un même sérum expérimental, que certains échantillons de bacille coli, et réciproquement. Sacquépée (107), Remy (99), Bancel (80) et d'autres auteurs ont démontré, de même, que certains échantillons de bacille d'Eberth ne sont pas agglutinables.

Le bacille diphtérique a été longtemps considéré comme inagglutinable. Nicolas (92), le premier, a vu l'agglutination du bacille de Loeffler. Reprenant les expériences des auteurs qui la nient, il a démontré que certains échantillons ne sont, en effet, pas agglutinables, mais que d'autres le sont, ou peuvent le devenir. Ces expériences ont été confirmées par Bruno (78) et par Robert Lubowski (89).

Divers autres microbes sont dans les mêmes conditions. C'est ce qu'ont démontré de Nobele (96), pour diverses espèces appartenant au groupe du *Bacillus enteritidis* ; Stefanelli (110), pour le diplocoque de Fraenkel ; Aronson (75), pour le streptocoque ; etc. Pour tous ces microbes, certains échantillons sont agglutinables, d'autres ne le sont pas. Le bacille tuberculeux, ainsi que nous l'avons vu, se

comporte de même, certains échantillons sont très agglutinables, d'autres ne le sont pas du tout.

A quoi tiennent ces différences ?

Pour certains auteurs, Nicolle en autres, la mobilité du bacille joue un rôle : les bacilles agglutinables seraient mobiles, ceux qui ne sont pas agglutinables au contraire, seraient privés de mouvement, et on pourrait voir, chez une même espèce, la mobilité du bacille varier avec son agglutinabilité et dans le même sens, et tel spécimen qui, à un moment donné, perdrait sa faculté agglutinative, verrait sa mobilité diminuer ou disparaître. Si, d'autre part, cette propriété venait ensuite à réapparaître, comme cela se produit, le bacille recouvrerait en même temps ses mouvements. C'est ce qui se produirait pour le bacille d'Eberth, par exemple, sur lequel a opéré l'auteur.

Cette condition n'est peut-être pas générale, car si certains microorganismes, comme le bacille de Koch, par exemple, en devenant agglutinables deviennent plus ou moins mobiles, il en est d'autres, et c'est le cas pour les streptocoques et les staphylocoques, qui peuvent être agglutinés tout en étant immobiles.

A côté de la mobilité nous pouvons placer l'homogénéité. En ce qui concerne le bacille tuberculeux, le caractère est très net. Les tuberculoses R, et les tuberculoses aviaires, que nous avons vu n'être pas agglutinables, sont mal homogènes. Notre culture H était certainement moins homogène, dans la période où elle est devenue moins agglutinable. Homogénéité et mobilité marchent souvent de pair ; peut-être

y a-t-il certaines relations entre ces deux propriétés des microbes.

Il en est de même pour les bacilles acido-résistants, ainsi qu'il résulte des expériences de MM. P. Courmont et Descos. Les cultures homogènes obtenues par ces auteurs, retournent vite au type primitif et végètent en grumeaux, dès qu'on cesse de les agiter. Peut-être ce défaut d'homogénéité est-il la cause pour laquelle ces bacilles ne semblent pas agglutinables.

II. — POUVOIR AGGLUTINOGENE.

Nous venons de voir que l'agglutinabilité des microbes est très variable. Voyons s'il en est de même pour le pouvoir agglutinogène.

Certains bacilles sont très rapidement agglutinogènes dans l'infection naturelle ou expérimentale : le bacille d'Eberth, par exemple, dans la fièvre typhoïde, donne au sérum le pouvoir agglutinant dès le cinquième ou le sixième jour de l'infection. D'autres, au contraire, ne sont pas agglutinogènes, du moins dans la maladie spontanée. Il en est ainsi, entre autres, pour la diphtérie (Nicolas), pour le tétanos, ainsi que l'a montré M. J. Courmont. Mais, pour ceux-ci, l'infection expérimentale prolongée, c'est-à-dire l'immunisation, développe le pouvoir agglutinant. Ainsi, les chevaux qu'on emploie pour l'obtention des sérums antidiphtéritique et antitétanique ont un sérum qui agglutine le bacille de Loeffler et le bacille de Nicolaïer.

Laissons de côté ces microbes non agglutinogènes naturellement, et occupons-nous seulement des autres. La question a été assez mal étudiée, du moins avec méthode.

On sait qu'il existe des fièvres typhoïdes qui ne donnent pas au sérum de pouvoir agglutinant ; des tuberculoses cliniques ont un séro-diagnostic négatif. Dans d'autres infections, il en est de même.

Comment expliquer ces différences entre le pouvoir agglutinogène des divers microbes ?

La virulence du germe infectant joue certainement un rôle. Quelle que soit l'infection considérée : naturelle ou expérimentale, plus la virulence du germe est faible, plus le pouvoir agglutinant développé est intense, dans certaines limites, bien entendu. C'est ce qu'ont montré MM. Arloing et P. Courmont pour la tuberculose (10) ; les cultures très virulentes injectées aux animaux donnent un pouvoir agglutinant faible ou nul, et on sait que, dans les cas de tuberculose à forme grave, le séro-diagnostic est souvent négatif. Ce qui est vrai pour la tuberculose l'est également pour le dothiéntérie : il n'y a pas de séro-agglutination dans les cas virulents (1). Enfin, toutes les cultures de tuberculose que nous avons employées dans les expériences rapportées dans notre Chapitre III, sont peu virulentes et toutes confèrent au sérum des animaux inoculés un pouvoir agglutinant assez élevé.

(1) P. COURMONT. — Le séro-pronostic de la fièvre typhoïde, thèse de Lyon, 1897.

L'homogénéité des cultures (du moins en ce qui concerne la tuberculose) ne paraît pas influencer sur le pouvoir agglutinogène, comme sur l'agglutinabilité. Nos cultures aviaires, la culture R, mal homogènes, sont cependant agglutinogènes, et la culture H. solide, sur pomme de terre, donne, chez le chien, un sérum agglutinant.

Quant à la mobilité, elle agirait ici, d'après Nicolle (97), comme pour l'agglutinabilité, et les microbes agglutinogènes seraient tous mobiles, tandis que les non agglutinogènes seraient privés de mouvement.

III. -- COMPARAISON ENTRE L'AGGLUTINABILITÉ ET LE POUVOIR AGGLUTINOGENE.

Pour Nicolle : agglutinabilité, pouvoir agglutinogène et mobilité sont trois facteurs indissolublement liés et marchant de pair : tout microbe agglutinable est en même temps agglutinogène et mobile. Rehns (100) pense de même, du moins en ce qui concerne les deux premiers points. C'est aussi sans doute, l'opinion des divers auteurs, de Nobelet et Beyer, Ruitinga, etc., qui pensent que le pouvoir agglutinant développé par un bacille, du moins pour le bacille tuberculeux, est spécifique pour le bacille infectant. Pour d'autres auteurs : Rémy, Rodet, entre autres, il n'en est pas ainsi. Pour Rodet, dont les expériences ont porté sur le bacille d'Eberth et le bacille coli, il n'y a aucun rapport entre l'aptitude

agglutinative et le pouvoir agglutinogène, et certains bacilles, non ou peu agglutinables, peuvent donner, par l'infection, à des sérums, le pouvoir agglutinant.

Nous avons vu, par l'étude de l'agglutination des diverses tuberculoses, que certaines, comme la tuberculose R, par exemple, qui ne sont pas agglutinées même par le sérum des animaux auxquels on les a inoculées, donnent à ce sérum un pouvoir agglutinant qui s'exerce vis-à-vis d'autres cultures (A et Bovine K, par exemple), à une très grande dilution. Il semble donc, d'après ces constatations, qu'agglutinabilité et pouvoir agglutinogène sont deux propriétés distinctes, indépendantes l'une de l'autre.

Pour ce qui est de la mobilité, nous n'en parlerons que dans ses rapports avec l'agglutinabilité, car si les cultures mobiles sont agglutinogènes, certaines, dont les éléments sont peu mobiles ou même complètement immobiles, dans les cultures solides par exemple, ne sont pas moins agglutinogènes que les précédentes.

En ce qui concerne l'agglutinabilité, nos cultures agglutinables sont bien un peu mobiles, mais, d'autre part, comme nous l'avons déjà dit, certains microbes immobiles, (streptocoques etc...) peuvent être agglutinés. Ce qui paraît plus certain, c'est que plus les éléments de la culture sont isolés les uns des autres, plus elle est agglutinable. Ainsi nos cultures A et Bovine K, très agglutinables, ont leurs éléments bacillaires un peu mobiles, mais complètement isolés les uns des autres et ne formant pas d'amas, tandis que la culture R et les Aviaires, par exemple, qui sont

inagglutinables, sont formées presque uniquement de bacilles en petits amas.

Si l'on compare seulement les cultures non virulentes et surtout les cultures homogènes, on voit que toutes sont agglutinogènes, même les non agglutinables. Ceci semble être un bon moyen pour rapprocher les races communes. Les tuberculoses humaines, bovines et aviaires ne sont pas toutes agglutinables, mais toutes sont agglutinogènes. D'autre part, les bacilles acido-résistants ne sont pas agglutinables, peut-être parce que les cultures essayées n'ont pas les qualités pour cela, mais ne sont pas non plus agglutinogènes, et surtout pour la tuberculose. On doit donc réunir les premiers entre eux et en séparer complètement les seconds.

CHAPITRE VII

Réflexions générales sur le pouvoir agglutinogène et l'agglutinabilité des cultures de tuberculose.

I. — CAUSES DES VARIATIONS DU POUVOIR AGGLUTINO· GÈNE ET DE L'AGGLUTINABILITÉ

Tout ce qui précède nous montre, en ce qui concerne ces deux facteurs, et pour les bacilles tuberculeux, les conclusions suivantes :

A. — Agglutinabilité

Ce qu'il y a de plus net dans tout ce que nous avons vu, ce sont les variations de l'agglutinabilité des cultures homogènes, comparées entre elles, ou d'une même culture, aux différentes phases de son existence. Telle la tuberculose H qui a passé, comme nous l'avons indiqué, par les phases d'agglutinabilité et de non agglutinabilité complète.

Quelles sont les causes de ce fait ?

Il faut les rechercher dans les différentes particularités de chaque culture.

1^o La question de l'origine (humaine, bovine, etc...) ne semble pas jouer un rôle important. Parmi les humaines certaines sont inagglutinables tout comme les aviaires, et les tuberculoses humaine A et bovine K, sont au contraire, également agglutinables.

2^o L'état de virulence des cultures ne paraît pas en cause. Agglutinables ou non, elles étaient toutes peu virulentes.

3^o L'état physique et morphologique des cultures paraît plus important. Il est certain que, dans toutes les expériences relatées, les cultures ont été d'autant plus agglutinables qu'elles étaient plus homogènes, c'est-à-dire présentant les propriétés suivantes :

a) Trouble uniforme de la culture, sans voile, ni dépôt.

b) Persistance de ce trouble pendant longtemps, c'est-à-dire plusieurs jours, sans agitation de la culture.

c) Etat isolé des bacilles et absence de petits amas naturels.

d) Peut-être la mobilité des éléments joue-t-elle un certain rôle, mais il est difficile d'en préciser les variations dans nos cultures.

Voici, d'ailleurs, l'examen de nos cultures à deux dates différentes :

1^{er} Examen. — 6 janvier 1904.

Culture A, du 3 décembre. — Culture pure, abondante,

bacilles assez longs, faiblement mobiles. Pas de petits amas naturels.

Culture H, du 3 décembre. — Culture bien moins riche que la précédente; bacilles isolés, mais petits, courts, bien plus mobiles; petits amas très peu nombreux.

Culture R, du 17 novembre. — Culture riche, peu homogène; majorité de petits amas à bacilles grenus, mal limités; quelques éléments fins, assez mobiles, isolés, ressemblant aux éléments de la précédente.

Culture Bovine K, du 3 décembre. — Culture bien homogène, sauf quelques filaments au fond, qui paraissent purs et formés de bacilles. Individus plus longs, plus gros et plus flexueux que ceux de la culture A; peu ou pas de petits amas.

Culture Aviaire L, du 17 novembre. — Semble un mélange des cultures H et R: nombreux amas grenus, nombreux bacilles isolés, mobiles.

Culture Aviaire Huep, du 17 novembre. — Culture assez riche, presque pas homogène. Majorité d'amas grenus, quelques éléments isolés, soit grenus, un peu gros, soit fins et courts, les deux, mobiles.

2^e *Examen*. — 17 février 1904.

Culture A, du 20 janvier. — Culture très riche, très homogène, bacilles assez longs, faiblement mobiles, bien isolés.

Culture H, du 20 janvier. — Culture riche, dépose facilement, mais moins que R; très nombreux petits amas analogues à ceux de cette dernière culture, mais formés de bacilles assez gros; assez nombreux bacilles isolés; mobilité moyenne.

Culture R, du 20 janvier. — Culture riche, trouble, dépose facilement; presque uniquement formée de petits amas de bacilles courts, ratatinés, grenus, entre lesquels nagent, assez vivement, quelques éléments isolés.

Culture Bovine K, du 1^{er} janvier. — Culture abondante, bien homogène, bacilles assez gros, coliformes, un peu irréguliers, souvent assez longs, avec des renflements ou des points de condensation. Bacilles bien isolés. mobilité faible.

Culture Aviaire L, du 20 janvier. — Culture présentant un aspect semblable à la culture H, en tous points.

Culture Aviaire H, du 20 janvier. — Culture analogue à la précédente, mais amas plus nombreux et bacilles moins isolés.

On voit donc que : les tuberculoses non agglutinables (R, Aviaire H, Aviaire L) sont précisément mal homogènes, présentant surtout de petits amas et peu de bacilles isolés. Leur culture, trouble après agitation, dépose facilement, en quelques heures ou deux ou trois jours, laissant un dépôt floconneux et, au-dessus, un espace clair.

Au contraire, les tuberculoses A et bovine K sont bien homogènes, restent troubles plusieurs jours sans agitation; sont formées de bacilles isolés. Entre les deux se place la tuberculose H qui a toujours poussé un peu moins facilement que les cultures A et bovine K, mais beaucoup mieux que les cultures R et aviaires. Précisément depuis qu'elle est devenue non agglutinable (automne 1903), elle pousse moins homogène et dépose plus facilement dans les flacons de culture. Au microscope elle est cependant bien différente des tuberculoses non agglutinables, et constituée par un mélange de bacilles isolés et de petits amas. Même, à la date du 6 janvier 1904, les bacilles semblent tout à fait isolés et il y a peu d'amas, mais on note que les bacilles sont beaucoup plus grêles, beaucoup plus courts, à cette date, que dans les cultures A et bovine K. Peut-être faut-il voir, dans cet état d'isolement et de longueur des bacilles, un caractère paral-

lèle à celui de l'agglutinabilité, sinon la cause de celle-ci.

Les autres caractères accessoires des cultures homogènes employées : aspect sur pomme de terre, sur gélose, ne semblent pas avoir une grande importance.

Il semble en être de même du temps depuis lequel elles ont été rendues homogènes. La tuberculose A est restée homogène et agglutinable depuis 1898, dès les premières générations. La tuberculose H, homogène et agglutinable en 1901 et 1902, dès les premières générations, ne l'est plus à la fin de 1903 et en 1904.

En résumé : c'est l'homogénéité parfaite des cultures, leur développement facile et rapide en bouillon, l'état d'isolement des bacilles qui semblent avoir le plus de rapports avec l'agglutinabilité.

B. — *Pouvoir agglutinogène.*

1^o *Cultures homogènes.* — Toutes les cultures homogènes nous ont paru agglutinogènes, quoique à des degrés divers. Les cultures A, bovine K et R, ont donné les sérums les plus agglutinants. Il ne semble donc pas qu'il y ait de rapport entre le pouvoir agglutinogène et l'agglutinabilité, puisque la tuberculose R n'est pas agglutinable et que les autres le sont beaucoup. Il semble, cependant, que, pour la tuberculose H, le pouvoir agglutinogène ait diminué parallèlement à l'agglutinabilité (Voir les Expériences I et II du Chapitre III).

2^o *Cultures non homogènes et tuberculeuses spontanées.* — L'inoculation sous-cutanée de cultures sur pomme de terre, nous a souvent paru donner moins de pouvoir agglutinant, que les cultures liquides; cependant, il n'en est pas ainsi dans l'Expérience II, où nous avons comparé l'inoculation des cultures H sur pomme de terre et liquide (Voir p. 88).

L'inoculation de produits tuberculeux ou de cultures très virulentes s'accompagne, en général, d'un pouvoir agglutinant moindre. C'est ce qui se passe dans les tuberculeuses spontanées. Ici entrent en jeu : la virulence des produits, l'extension des lésions, la résistance du sujet, toutes choses qui n'existent pas avec les tuberculeuses homogènes. Nous nous sommes expliqué plus haut (Voir p. 58 et voir Arloinget P. Courmont (10).

CONCLUSIONS

En principe, il ressort de tout ce que nous avons vu les deux grandes conclusions suivantes :

1° Toute tuberculose, quelle que soit son origine, peut être agglutinogène, c'est-à-dire déterminer chez le sujet, un certain pouvoir agglutinant (tout au moins dans certaines conditions de virulence, etc.)

Donc le séro-diagnostic est possible, en principe, avec les sérums de toute origine tuberculeuse.

2° Certaines cultures, même homogènes, de tuberculose peuvent n'être pas agglutinables, quelle que soit leur origine.

Donc en pratique, pour le séro-diagnostic, l'origine du bacille aura peu d'importance, mais il sera indispensable que la culture soit bien agglutinable (1).

(1) Le résumé des expériences et des conclusions générales plus étendues sur chaque tuberculose humaine, bovine, aviaire, sont au chapitre IV, page 101.

VU :

Le Président de la Thèse,

ARLOING.

VU :

Le Doyen,

LORTET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 23 février 1904.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

GABRIEL COMPAYRÉ.

BIBLIOGRAPHIE

I.— Agglutination du bacille de Koch.

1. S. ARLOING.— Agglutination du bacille de Koch par le sérum sanguin des tuberculeux. *Congrès de Méd. Interne*, Montpellier, 13 avril 1898.
2. S. ARLOING.— Sur l'obtention des cultures et d'émulsions homogènes du bacille de la tuberculose humaine en milieu liquide. *C.-R. de l'Acad. des Sc'ences*, Paris, 9 mai 1898.
3. S. ARLOING. — Agglutination du bacille de la tuberculose vraie. *C.-R. de l'Acad. des Sc.*, 16 mai 1898.
4. S. ARLOING.— Apparition dans le sérum sanguin, sous l'influence de produits chimiques, d'une matière capable d'agglutiner le bacille de la tuberculose vraie. *C.-R. de l'Acad. des Sc.*, 31 mai 1898.
5. S. ARLOING. — Diagnostic de la tuberculose par la séro-agglutination. *Semaine Médicale*, septembre 1898.
6. S. ARLOING et Paul COURMONT. — De l'obtention des cultures du bacille de Koch les plus propices à l'étude du phénomène de l'agglutination par le sérum sanguin des tuberculeux. *C.-R. de l'Acad. des Sc.*, 19 septembre 1898.

7. S. ARLOING et Paul COURMONT. — Recherche et valeur clinique de l'agglutination du bacille de Koch, *C.-R. de l'Acad. des Sc.*, septembre 1898. *Congrès pour l'étude de la tuberculose*, Paris 1898.
8. S. ARLOING et Paul COURMONT. — Séro-diagnostic de la tuberculose. *Congrès pour la lutte contre la tuberculose*, Berlin, mai 1899.
9. S. ARLOING et Paul COURMONT. — L'agglutination du bacille de Koch ; séro-diagnostic. *Zeitschrift für Tuberkul. und Heilstättenwesen*, 1900, Band 1, Heft 1.
10. S. ARLOING et Paul COURMONT. — Des causes qui modifient le pouvoir agglutinant dans le sang des sujets expérimentalement tuberculeux. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1900, n° 1.
11. S. ARLOING et Paul COURMONT. — Influence, chez le chien, d'une inoculation de bacilles très virulents sur le pouvoir agglutinant. *C.-R. de la Soc. de Biologie*, 1900.
12. S. ARLOING. — Séro-diagnostic de la tuberculose sur les animaux d'espèce bovine. *Journal de Méd. Vétérinaire et de Zootechnie de l'Ecole Vétérinaire de Lyon*, septembre 1900, p. 449.
13. S. ARLOING et Paul COURMONT. — Sur la valeur de la séro-réaction pour le diagnostic précoce de la tuberculose. *Presse Médicale*, 1^{er} septembre 1900, n° 73, et *Deutsche med. Wochenschr.*, novembre 1900, Bd. 48.
14. S. ARLOING et Paul COURMONT. — Le séro-diagnostic de la tuberculose, revue générale. *Gazette des Hôpitaux*, 1^{er} décembre 1900.
15. S. ARLOING et Paul COURMONT. — Sur le séro-diagnostic de la tuberculose. Technique et résultats. *Rapport au Congrès de Londres pour l'étude de la tuberculose*, juillet 1901 ; et *Province Médicale*, 31 août 1901, n° 35, p. 409.

16. S. ARLOING et Paul COURMONT. — Action du froid ou des antiseptiques sur les cultures conservées pour le séro-diagnostic tuberculeux. *Soc. de Biologie*, 14 déc. 1901.
17. S. ARLOING et Paul COURMONT. — Quelques indications pratiques pour le séro-diagnostic de la tuberculose. *Province Médicale*, 17 mai 1902.
18. ASCOLI et de GREGORIO. — L'agglutinazione dei bacilli tuberculari. *Il Policlinico*, VIII, 25 janvier 1902.
19. BUARD. — Séro-réaction tuberculeuse. Culture du bacille agglutinable. Etude spéciale chez l'enfant. *Thèse de Bordeaux*, 1900 ; *Journal de Physiol. et Pathol. générale*, 15 sept. 1900. — Séro-réaction tuberculeuse. *Gazette hebdomadaire des Sc. Méd. de Bordeaux*, sept. 1900.
20. BEMDIX. — Zur serumdiagnose der tuberkulose: *Deutsche med. Woch.*, n° 14, 5 avril 1900, p. 224.
21. BECK et L. RABINOWITSCH. — Premier mémoire : Ueber den Werth der Courmont, Schen Serumreaction für die Früdiagnose der tuberkulose. *Deutsche med. Woch.* n° 25, 21 juin 1900.
22. BECK et L. RABINOWITSCH. — Deuxième mémoire : Ueber den Werth und die Bedeutung der Arloing-Courmont'schen Serumreaction, besonders in Bezug auf die frühzeitige Erkennung der Rindertuberkulose. *Zeit für Hygiene und Infectiouskrankheiten*, vol. XXXVIII, 1901.
23. BRONSTEIN. — *Société de Pédiatrie de Moscou*, 1901, et *Wratch*, 1901.
24. Paul COURMONT. — (Voir S. Arloing).
25. Paul COURMONT. — Actions des épanchements des séreuses sur le bacille de Koch en milieux liquides. *Soc. de Biol.*, 28 mai 1898.
26. Paul COURMONT. — Séro-diagnostic des épanchements tuberculeux. *Presse Médicale*, 11 juin 1898. *Congrès de la tuberculose*, Paris 1898.

27. Paul COURMONT. — Agglutination du bacille de Koch par les épanchements tuberculeux. Séro-diagnostic. *Arch. de Méd. expérimentale*, nov. 1900 ; *Soc. de Biol.*, nov. 1900.
28. Paul COURMONT. — Sur le même sujet : Feitu. — *Thèse de Lyon*, 1900.
29. Paul COURMONT. — Résultats comparés du cyto-diagnostic et du séro-diagnostic tuberculeux des épanchements des séreuses. *Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux de Lyon*, 14 mars 1902,
30. CLÉMENT. — Contribution à l'étude du séro-diagnostic de la tuberculose. Son application aux cas de tuberculose chirurgicale. *Thèse de Lyon*, 1900.
31. CARRIÈRE. — Le séro-diagnostic de la tuberculose. *Soc. de Biol.*, 6 juillet 1901.
32. DUBARD. — Agglutination du bacille de la tuberculose. *Soc. de Biol.*, 30 avril 1898.
33. DIEUDONNÉ. — *Militärarzt. Zeitschrift*, p. 528, 1900.
34. A. DESCOS. — Le séro-diagnostic de la tuberculose chez les enfants. *Thèse de Lyon*, 1902.
35. A. DESCOS. — La séro-réaction tuberculeuse chez l'enfant. *Journal de Physiol. et de Pathol. générale*, n° 1, 1903.
36. EDSALL. — A critical summary of the literature on the serum diagnosis of tuberculosis. *Amer. Journal of the med. Scienc.*, pag. 72-78, juillet 1900.
37. P. EISENBERG et E. KELLER. — Ueber die Spezifität der serodiagnostik der tuberkulose. *Centralblatt für Bakter., Parasitenkunde und (Infections krankheiten) (Erste Abtheilung)*, XXXIII, p. 549, 1903.
38. FEITU, — (Voir P. Courmont).
39. FRANKEL. — Untersuchungen über die serumdiagnose des tuberkulose nach dem Verfahren von S. Arloing und P. Courmont. *Hygienische Rundschau*, n° 13, 1^{er} juillet 1900.

40. FICKER. — Ueber die serumreaction bei tuberkulose. *Zeitschrift für tuberkulose*. B. I. H. 4, 1900.
41. F. DE GRAZIA. — Le séro-diagnostic de la tuberculose pulmonaire. *Berliner Klinische Wochen.*, 1902, p. 222 et 262.
42. FROMENT. — Le séro-diagnostic de la tuberculose chez le vieillard. *C.-R. Soc. de Biol.*, déc. 1903.
43. GEBHARDT und VON TORDAY. — *Munch. Med. Wochenschr.*, 1902.
44. GAROIA. — Die Serumdiagnose der Lungentuberkulose. *Berl. Klinis. Wochensc.*, n° 11-12, 1902.
45. HORCICKA. — Beitrag zur Serumdiagnose der Tuberkulose nach dem Verfahren von S. Arloing et P. Courmont. *Hygienische Rundschau*, n° 22, 1900.
46. Ed. HAWTHORN. — La séro-réaction tuberculeuse. *Réunion biologique de Marseille*, mai 1902; *C.-R. de la Soc de Biol.*, 6 juin 1902; *Mémoire couronné par le Comité médical des Bouches-du-Rhône*, Imprimerie Marseillaise, 1902.
47. Ed. HAWTHORN. — De la séro-réaction tuberculeuse par agglutination des cultures liquides homogènes du bacille de Koch. Sa valeur pour le diagnostic précoce de la tuberculose. *Journal de Physiol. et de Pathol. générale*, n° 1, 1903.
48. A. IVANOV. — Du séro-diagnostic de la tuberculose. *Nevrologitchesski Vestnik*, 849-857, 1901.
49. ILVENTO. — Sull' agglutinabilità del bacillo tubercolare per sieri differenti e sua importanza diagnostica. *Riforma Medica*, n°s 261-266, 1902.
50. KNOPE. — Early recognition of pulmonary tuberculosis. *Journ. of the Amer. Med Assoc.*, déé. 1899.
51. G.-N. KAZARINOV. — Contribution à l'étude du séro-diagnostic de la tuberculose. *Rousski Wratch.*, 15, 17, 27 octobre 1901.

52. KOCH. — Ueber die Agglutination der Tuberkelbacillen und über die Vewerthung dieser Agglutination. *Deutsche Med. Wochenschr.*, n° 88, 1901.
53. LUBOWSKY. — Ueber einen ataxischen Diphteriestamm und über die agglutination der Diphteriebacillen. *Hygienische Rundschau*, n° 12, 1900.
54. MONGOUR et BUARD. — *Soc. de Biologie*, 10 décembre 1898; 7 juin et 17 juillet 1899. *Journal de Médecine de Bordeaux*, 17 décembre 1898; 9 juillet 1899.
55. MONGOUR. — *Rapport à la Réunion médico-chirurgicale des Hôpitaux de Bordeaux*, 1899.
56. MOSNY. — *Congrès de Paris*, 1900.
57. MARZAGALLI et CAFFARENO. — Sur l'agglutination du bacille tuberculeux. *Douzième Congrès de la Société italienne de Médecine interne*, Rome, 28-31 octobre 1902.
58. MASJUS et BECO. — Recherches sur la séro-réaction de la tuberculose. *Académie Royale de médecine de Belgique*, février 1902.
59. MARCHETTI et STEFANELLI. — Sulla siero-reazione tubercolare. *Rivista critica di Clinica medica*, n°s 42, 43 et 44, 1903.
60. MAX NEISSER. — *Wiener med. Wochenschr.*, n°s 48 et 49, 1900.
61. DE NOBELE et BEYER. — Recherches sur la valeur de l'agglutination du bacille d'Arloing-Courmont, au point de vue du diagnostic précoce de la tuberculose. *Soc. de Méd. de Gand*, 3 décembre 1901; et *Imprim. Eug. Vander Haeghen*, Gand 1902.
62. PARK W. H. — Notes on the effect of bloodserum from tuberculous animals and men on the tubercle bacillus when mixed with it in the culture tube and hanging drop. *Journ. of the Boston Soc. of Med. Scienc.*; vol. 4. n° 7, p. 181, 1900.

63. ROTHAMEL. — Agglutination du bacille de la tuberculose, principalement chez les cachectiques. *Thèse de Bordeaux*, novembre 1899.
64. ROMBERG. — Premier mémoire : Zur serumdiagnose der Tuberculose. *Deutsche Med. Wochenschr.*, n^{os} 18 et 19, 1901.
65. ROMBERG. — Deuxième mémoire : Weitere Mittheilungen zur serumdiagnose der Tuberculose. *München. Med. Woch.*, n^o 3, 1902.
66. P. RUITINGA. — Over agglutinatie van tuberkilbacillen ter herkenning van tuberculose. *Inaugural Dissert de Bussv*; Amsterdam 1901. Anal. in *Zeit. für Tuberculose*, B. III, H. 1, 1902.
67. P. RUITINGA. — Zur serumdiagnose der tuberculose. *Zeitschrift für tuberculose und Heilstättenwesen*, B. III, H. 6, p. 489-498, octobre 1902.
68. RUITINGA. — Over het voorkomen eener specifieke stof in het bloedserum van tuberculeuze dieren. *Weekblad van het Nederlandsch tijdschrift voor geneeskunde*, n^o 2, 11 juillet 1903.
69. RUMPF et GUINARD. — Recherches sur la séro-agglutination tuberculeuse. *Presse Médicale*, n^o 24, 22 mars 1902, p. 282, et *Deutsch. medicin. Wochensc.*, n^o 8, 1902.
70. SCHRAPP. — La tuberculose : son diagnostic précoce par la séro-agglutination. *Arch. de Méd. et de Pharm. militaires*, février 1902.
71. Fritz THELLUNG. — Etude expérimentale sur l'agglutination du bacille tuberculeux et sur le traitement de la tuberculose par la nouvelle tuberculine de Koch. *Centralblatt f. Bakter.*, 1902, 5 juin, t. XXXII, n^o 1, p. 28.
72. H. VINCENT. — Sur l'agglutination du bacille de Koch cultivé dans l'eau peptonée. *C.-R. Soc. de Biol.*, 2 mai 1903.

73. WIDAL et RAVAUT. — Recherches sur l'agglutination du bacille de Koch et le cyto-diagnostic dans 24 cas d'épanchements séro-fibrineux de la plèvre. *Congrès de la Tuberculose*, Londres, 1901.
74. E. WEILL et A. DESCOS. — Cytologie et séro-diagnostic tuberculeux. *Bull. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon*, 14 mars 1902.

II. — Agglutination de divers microbes autres que le bacille de Koch (1).

75. H. ARONSON. — Untersuchungen über streptokokken und Antistreptokokkenserum, *Berliner Klinische Wochenschrift*, XXXIX, p. 979, 1006; 20 et 27 octobre 1902.
76. H. ARONSON. — Weitere Untersuchungen über Streptococcus. *Deutsch. Med. Wochenschr.*, XXIX, p. 439, 18 juin 1903.
77. L. BECO. — Note sur la valeur de l'agglutination par le sérum antityphique expérimental, comme moyen de diagnostic entre le bacille d'Eberth et les races coliformes. *Centralbl. f. Bakter*, XXVI, p. 136-139, 1899.
78. J. BRUNO. — Ueber Diphtherieagglutination und Sero-diagnostik. *Berlin Klin. Wochensc.*, 19 décembre 1898. p. 1127.
79. BARJON et LESIEUR. — Septicémie éberthienne à forme d'arthrotyphus. Valeur de la séro-réaction éberthienne. *Journal de Physiol. et de Pathol. générale* 1901, p. 263.
80. BANCEL. — De la non-agglutinabilité ou de la moindre agglutinabilité de quelques bacilles d'Eberth provenant de l'organisme. *Journal de Physiol. et de Pathol. générale*, n° 3, mai 1902.

(1) Nous donnons ici seulement l'indication des mémoires consultés sur les variations de l'agglutination comparée des divers microbes et non toutes les publications sur l'agglutination en général.

81. P. COURMONT et CH. LESIEUR. — La bacille coli est-il agglutiné par le sérum des typhiques? *Presse Médicale*, 22 décembre 1900.
82. P. COURMONT et A. DESCOS. — De l'agglutination des cultures homogènes de bacilles « acidophiles ». *Journal de Physiol. et de Pathol. générale*, n° 6, novembre 1902.
83. DADDI et PESCI. — Sull'agglutinazione del diplococco. *Rivista critica di Clinica medica*, 1901, n°s 20-21.
84. DEFALLE. — Rôle de l'enveloppe des microbes dans l'agglutination. *Annales de l'Inst. Pasteur*, août 1902.
85. GARGANO et FATTORI. — Sull'agglutinazione del diplococco. Contributo di fatti e di osservazioni. *Rivista critica di Clinica medica*, n°s 12-15, 1903.
86. GIANI. — Sull'agglutinazione dello stafilococco piogeno aureo nell' osteomyelitis. *Giorn. dell. R. Acad. di Torino*, LXVI, p. 348-355, 1903.
87. S. GOLDBERD. — La réaction agglutinative dans les infections de différente gravité. *Gazette clinique de Botkin*, p. 2038-2046, 2095-2102, 1900.
88. H. LEE SHMITH. — Zur Kenntniss des Colibacillen des Säuglingsstuhles. *Centralbl. f. Bakter.*, XXV, p. 689-693, 1899.
89. R. LUBOWSKI. — Ueber einen ataxischen und avirulenten Diphtheriestamm und über die Agglutination der Diphtheriebacillen. *Zeitschr. f. Hygien.*, XXXV, p. 87-103, 1900.
90. MAURO JATTA. Experimentelle Untersuchungen über die Agglutination des Typhusbacillus und der Mikroorganismen der Coligruppe. *Zeitschr. f. Hygien.*, XXXIII, p. 185-234, 1900.
91. F. MEYER. — Die Agglutination der streptococcen. *Deutsch. med. Wochensc.*, XXVIII, p. 751, 16 octobre 1902.

92. J. NICOLAS. — Sur la constance de l'aptitude ou de l'inaptitude de certains échantillons du bacille de Lœffler à se laisser agglutiner par divers sérums anti-diphthéritiques. *C.-R. de la Soc. de Biol.*, 4 nov. 1898.
93. J. NICOLAS. — Des rapports de l'agglutinabilité de divers échantillons de bacille de Lœffler avec leur virulence et avec le pouvoir préventif du sérum anti-diphthérique à leur égard. *C.-R. Soc. de Biol.*, 9 décembre 1898, p. 1127.
94. J. NICOLAS. — Note sur l'acquisition de l'agglutinabilité par le bacille de Lœffler primitivement non agglutinable. *C.-R. de la Soc. de Biol.*, III, p. 837, 13 oct. 1900.
95. J. NICOLAS et Ch. LESIEUR. — Sur l'agglutination du staphylococcus aureus par le sérum d'animaux vaccinés et infectés. *C.-R. de la Soc. de Biol.*, p. 87, 26 janvier 1901.
96. DE NOBELE. — Le séro-diagnostic dans les affections gastro-intestinales d'origine alimentaire. *Travail du Laboratoire d'Hygiène et de Bactériologie de l'Université de Gand*, 1899 et 1901.
97. NICOLLE et THERREL. — Recherches sur le phénomène de l'agglutination. *Annales de l'Inst. Pasteur*, 25 août 1902.
98. C.-J. ROTHBERGER. — Ueber Agglutination des Bacterium coli. *Zeitschr. f. Hygiene*, XLIII, p. 79-118, 1900.
99. REMY. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 25 novembre 1900.
100. REHNS. — *Société de Biol.*, 21 décembre 1901.
101. A. RODELLA. — Experimenteller Beitrag zur Serumreaktion bei Proteus vulgaris. *Centralbl. f. Bakter.*, XXVII, 583-591, 1900.

102. A. RODET. — Des races du bacille coli au point de vue de leur aptitude à être agglutinées par le sérum des animaux immunisés. Variabilité de cette propriété. *C.-R. de la Soc. de Biol.*, I, p. 348-351, 6 mai 1899.
103. A. RODET. — Sur l'agglutination du bacille coli et du bacille d'Eberth par le sérum des animaux immunisés; 1^{er} mémoire: *Journal de Physiol. et de Pathol. générale*, 1899, p. 806. — 2^e mémoire: *Journal de Physiol. et de Pathol. générale*, 1900, II, p. 154. — 3^e mémoire: *Journal de Physiol. et de Pathol. générale*, II, 1900, p. 615. — 4^e mémoire: *Même journal*, II, 1900, p. 629.
104. A. RODET. — Action du sérum sur le bacille d'Eberth et réciproquement. *C.-R. de la Soc. de Biol.*, LII, p. 768, 4 août 1900.
105. A. RODET. — *C.-R. de la Soc. de Biol.*, 15 fév. 1902.
106. A. RODET et LAGRIFFOUL. — *Journal de Physiol. et de Pathol. générale*, II, 1902, p. 693 et p. 1071.
107. SACQUÉPÉE. — De l'agglutination du bacille coli par le sérum des typhiques. *Presse Médicale*, 8 juin 1901.
108. SACQUÉPÉE. — Variabilité de l'aptitude agglutinative du bacille d'Eberth. *Annales de l'Inst. Pasteur*, XV, p. 249-260, 1901.
109. STEFANELLI. — Contributo allo studio dell'agglutinatione della setticemia diplococcica. *Rivista critica di Clinica medica*, n° 17, 1901.
110. STEFANELLI. — Contributo allo studio dell'agglutinatione del diplococco di Fraenkel. *Brochure*, Florence, 1903.
111. R. STERN. — Ueber den Werth der Agglutination für die Diagnose des Abdominaltyphus. *Berlin. Klinisc. Wochenschr.*, 27 juillet 1903, p. 681.
112. CARL STERNBERG. — Verwerthbarkeit der Agglutination für die Diagnose der Typhylbacillen. *Zeitschr. f. Hygiene*, XXXIV, p. 349-367, 1900.

